



<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>

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2013

par

Mme RANNOU Emilie

Née le 07 avril 1987

A CHAUMONT (52)

**LES TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE
A LA PHARMACIE D'OFFICINE :
ETUDE PROSPECTIVE**

JURY

M. FRENEY Jean, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

M. CATALA Olivier, Professeur des Universités

M. MOREAU Raphaël, Docteur en Pharmacie

M. LEPORTIER Marc, Docteur en Pharmacie

Mme ROUX Eliane, Docteur en Médecine

Mme SIMONIN Marie-Anne, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directeur : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Claude COLLIGNON
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : Mme Véronique MAUME-DESCHAMPS
- I.U.F.M. Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

**Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS,
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD**

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

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

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

• **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU - PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU – PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

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

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

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)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**
 Monsieur Christian BARRES (Pr)
 Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
 Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
 Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
 Monsieur Michel TOD (PU - PH)
 Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
 Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
 Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
 Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
 Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES

- **IMMUNOLOGIE**
 Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
 Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
 Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
 Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
 Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)
 Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
 Madame Florence MORFIN (PU – PH)
 Monsieur Didier BLAHA (MCU)
 Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
 Madame Emilie FROBERT (MCU – PH)
 Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE**
 Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**
 Madame Pascale COHEN (Pr)
 Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
 Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
 Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
 Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
 Madame Angélique MULARONI (MCU)
 Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
 Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
 Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section
Madame Faiza LAREDJ 85ème section
Monsieur Waël ZEINYEH 86ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences Universitaire

MCU-PH : Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

ATER : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

REMERCIEMENTS

Au président du jury

A Monsieur le Professeur Jean Freney,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.
Pour votre disponibilité, vos conseils et votre soutien.
Ce fut un véritable honneur et plaisir de partager cette thèse avec vous.

Aux autres membres du jury

A Monsieur le Docteur Raphaël Moreau,

Pour vos précieuses idées et l'analyse fine que vous avez porté à cette thèse.
Pour vos conseils dans son élaboration.
Ce fut un véritable honneur et plaisir de partager cette thèse avec vous.

A Monsieur Marc Leportier

Pour vos conseils avisés.
Pour avoir partagé votre expérience personnelle et vos compétences dans le domaine des tests rapides.
Ce fut un véritable honneur et plaisir de partager cette thèse avec vous.

A Monsieur le Professeur Olivier Catala,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.
Ce fut un véritable honneur et plaisir de partager cette thèse avec vous.

A Madame le Docteur Eliane Roux

Pour votre soutien et vos conseils lors de mon stage dans les laboratoires Servier.
Pour m'avoir fait rencontrer autant de personnes impliquées dans ce domaine.
Pour m'avoir fait découvrir le monde de la R&D.
Pour m'avoir accompagnée dans ce travail.
Ce fut un véritable honneur et plaisir de partager cette thèse avec vous.

A Madame le Docteur Marie-Anne Simonin

Pour m'avoir formée au domaine de l'officine, pour le soutien humain que vous m'avez apporté et pour m'avoir accompagnée dans ce travail.
Ce fut un véritable honneur et plaisir de partager cette thèse avec vous.

A ce jury de thèse

Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma plus sincère gratitude pour votre intérêt, votre soutien et vos conseils.

A ma famille

A Maman

Pour m'avoir soutenue depuis ma plus tendre enfance. Merci d'avoir toujours su me guider dans la bonne direction. Merci de m'avoir inculqué ces valeurs d'intégrité et d'opiniâtreté. Vois en cette thèse ma plus grande reconnaissance. Je te dédis ce travail.

A Papa

Pour m'avoir soutenue tout au long de ces études. Merci d'avoir cru en moi. Pour ces longues discussions où tu me montrais ta fierté. Vois en ce travail ma plus grande gratitude.

A Grégory

Pour avoir été mon mentor. Tu n'imagines pas combien je t'admire. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes espérances.

A ma marraine

Pour ton soutien pendant toutes mes études, notamment lors de mes retours de stages à l'étranger. Pour nos grandes discussions existentielles. Vois en ce travail ma plus grande gratitude.

A mes proches

A Charlotte,

Pour m'avoir supportée pendant toutes nos études. Je ne dirai pas que c'était un honneur d'avoir été ton binôme avec toutes ces réactions chimiques ratées, mais ce fut un bonheur ! Tu as cette place privilégiée dans ma vie. Et si je devais raconter tous nos souvenirs, je devrais réécrire une nouvelle thèse ! Je te remercie d'avoir été là pour moi.

A Matthieu et à Angéline,

Pour votre bonne humeur, votre humour, vos calembours constants.

Pour votre soutien dans les moments difficiles.

A Thibaut,

Pour m'avoir poussée à venir suivre les cours avec lui, parce que « pharma, c'est fait pour toi ». Merci d'avoir été là dans ces grands instants de vie.

A Olivier,

Pour m'avoir soutenue dans tous les moments difficiles et m'avoir fait toutes ces surprises qui m'ont donné du baume au cœur.

A Rémi,

Pour avoir partagé tous ces cours et ces tranches de rigolade.

Pour avoir été là à chaque instant de vie.

A mes amis

A Johanna, Lucie, Clémence, Marion, Akiko, Sophie, Isabelle, Pierre, Annabelle, Stéphanie, Dimitri, Caroline, Thomas, Elisabeth, Sabrina, Laetitia, Nathan, Sarah, Gaëlle, Maxime, Frédéric, Christophe, Manu, Julie et tous les autres ... Pour avoir posé une petite pierre à cet édifice !

A tous mes amis du lycée français de Vienne.

A toute l'équipe de la pharmacie Augagneur.

A toute l'équipe de la pharmacie Voltaire.

A toute l'équipe de l'hôpital du Vinatier et de Fourvière.

A toute l'équipe de l'hôpital de Ouagadougou.

A toute l'équipe de l'hôpital de Thakehk et à Madame le Docteur Chomarat.

A tous, merci.



« Le serpent qui ne peut changer de peau, meurt. Il en va de même des esprits que l'on empêche de changer d'opinion : ils cessent d'être esprit. »

Friedrich Nietzsche, *Aurore*.

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

EN	Norme Européenne
ETP	Education Thérapeutique du Patient
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
FDA	Federal Drug Administration
GBEA	Guide de Bonne Exécution des Analyses de Biologie médicale
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HPST	Hôpital, Patient, Santé et Territoire
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ISO	Organisation Internationale de la Standardisation
J.O.	Journal Officiel
MAD	Maintien A Domicile
NF	Norme Française
NHS	<i>National Health Service</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	<i>Over The Counter</i>
PFTH	Prix Fabricant Hors Taxe
PLS	Position Latérale de Sécurité
SEL	Société d'Exercice Libéral
SMR	Service Médical Rendu
SROS	Système Régional d'Organisation des Soins
TFR	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
TROT	Test Rapide d'Orientation Théranostique
TVA	Taxe sur la Valeur Ajoutée
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Démographie officinale depuis 1991 [9].	32
Figure 2 : Nombre d'habitants par pharmacie d'officine en France en 2013 [9].	34
Figure 3 : Remaniement de l'effectif des officines depuis les années 2000 [12].	35
Figure 4 : Répartition des tranches d'effectif de salariés en 2012	35
Figure 5 : Pyramide d'âge des titulaires en 2000 et 2010 [9].	36
Figure 6 : Evolution du chiffre d'affaire des officines de 2005 à 2011 [12].	38
Figure 7 : Décomposition du chiffre d'affaires d'une officine en 2011 [14].	39
Figure 8 : Augmentation du prix public des médicaments remboursés [15].	40
Figure 9 : Indice des prix bruts des médicaments princeps.	41
Figure 10 : Décomposition du prix public d'un médicament et application du TFR [16].	42
Figure 11 : Evolution des marges officinales sur les médicaments remboursés [12].	43
Figure 12 : Diminution du taux de croissance annuel moyen des remboursements des médicaments du régime général [14].	44
Figure 13 : Répartition territoriale des médecins généralistes [23].	48
Figure 14 : Répartition territoriale des laboratoires de biologie médicale [9].	49
Figure 15 : Typologie de répartition territoriale des officines.	50
Figure 16 : Temps d'accès moyen à une pharmacie (à gauche).	51
Figure 17 : Comparaison de la répartition de la santé en France en 2006 [9].	52
Figure 18 : Nombre de médecins par officine en avril 2011 [9].	53
Figure 19 : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient	57
Figure 20 : Loi HPST : les différents niveaux de prévention à l'officine (d'après [1]).	61
Figure 21 : Répartition de la consommation de la santé en France [36].	62
Figure 22 : Les nouvelles missions du pharmacien d'officine dans le système de soins (d'après [1]).	66
Figure 23 : Comparaison des étapes du diagnostic lors d'une démarche classique (à gauche) et dans le cadre des tests rapides (à droite) [68].	81
Figure 24 : Répartition du chiffre d'affaires mondial du DIV [24].	83
Figure 25 : Marché mondial des différents tests rapides [74].	83

Figure 26 : Répartition par domaine du DMDIV en France [24].....	85
Figure 27 : Classification des DMDIV [78].....	87
Figure 28 : Décomposition d'un test immunochromatographique latéral [84].....	92
Figure 29 : Décomposition de la positivité de tests immunochromatographiques direct (1) et indirect (2) [84].	93
Figure 30 : Décomposition de la positivité (1) et de la négativité (2) d'un test immunochromatographique indirect utilisant la méthode de compétition [84].	94
Figure 31 : Répartition des populations dans le cadre des tests quantitatifs [85].	97
Figure 32 : Principe de l'agglutination passive [68].	99
Figure 33 : Interprétation des résultats d'une agglutination.	100
Figure 34: Principe de la technique ELISA sur membrane de nitrocellulose [68].	100
Figure 35 : Principe de la méthode d'immunoessai optique [68].	101
Figure 36 : Mesure du glucose par le système hexokinase par colorimétrie [89].....	102
Figure 37 : Mesure du glucose par le système glucose oxydase en électrochimie [89].....	103
Figure 39 : Electrocardiogramme sur <i>smartphone</i> [102].	109
Figure 40 : Loi HPST et degrés de prévention à la pharmacie d'officine d'après [1].....	115
Figure 41 : Place des TROD dans la prévention à la pharmacie d'officine d'après [1].....	116
Figure 42 : Prévention pluridisciplinaire et TROD à la pharmacie d'officine d'après l'IGAS [1].	119
Figure 44 : Exemple de proposition d'une fiche de coopération entre le médecin et le pharmacien dan cadre des TROD des angines d'après [113, 114].....	125
Figure 45 : Procédure de détection du SGA par immunochromatographie. Exemple du test BioNexia® [124].	134
Figure 46 : Algorithme de prise en charge du tétanos [140].	146
Figure 47 : Procédures des TROD dans le cadre du tétanos [144].	147
Figure 48 : Procédure d'extraction et de détection de <i>Chlamydia trachomatis</i> à partir de prélèvements génitaux [162].	160
Figure 49 : Dépôt de la solution urinaire sur la cassette Ultimed® [163].....	161
Figure 50 : Sérologies VIH confirmées positives entre 2003 et 2011 [170].....	163
Figure 51 : Cinétique des marqueurs viraux du VIH [174].....	165

Figure 52 : Algorithme d'utilisation des TROD pour le VIH (adultes et enfants de plus de 18 mois) [174].	170
Figure 53 : Protocole d'utilisation de Oraquick® [191]	176
Figure 54 : Lecture d'une glycémie par un lecteur Freestyle® [203].	180
Figure 55 : Répartition mondiale du paludisme [226].	187
Figure 56 : Répartition mondiale de la dengue en 2010 (d'après l'OMS).	197
Figure 57 : Cycle du virus de la dengue chez l'homme et chez le moustique [243].	199
Figure 58 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une primo-infection (A) et d'une infection secondaire (B, sérotype hétérologue) par le virus de la dengue [243].	200

Tableaux

Table I : Marges et rémunérations actuelles de la dispensation en 2011 [1].	39
Table II : Bilan de la situation économique des pharmacies en France.	47
Table III : Décomposition de la marge économique liée au prix en 2010 en Belgique [51].	70
Table IV : Rémunération des actes pharmaceutiques en Suisse [52].	71
Table V : Tableau de contingence d'un test diagnostique [85].	95
Table VI: Interprétation de tests immunochromatographiques [86].	98
Table VII : Score de Mac-Isaac [118].	132
Table VIII : Exemple de tests existants sur le marché français [122].	133
Table IX : Caractéristiques des TROD de la grippe [134].	140
Table X : Exemple de TROD du tétanos et leurs caractéristiques [139, 140, 145].	148
Table XI : Caractéristiques des TROD de <i>Chlamydia trachomatis</i> [165].	161
Table XII : Cinétique des marqueurs précoces de l'infection par le VIH [174].	165
Table XIII : Stratégies de diagnostic lors d'une exposition de moins de trois mois [175].	167
Table XIV : Principaux TROD marqués CE commercialisés en France [174].	169
Table XV : Sensibilité des tests rapides VIH en fonction de la matrice utilisée [179, 180, 181, 182].	171
Table XVI : Comparaison avantages et des inconvénients des TROD avec les tests ELISA [174].	173
Table XVII : Caractéristiques de TROD des hyperlipidémies [217].	184
Table XVIII : Chimio prophylaxie en fonction de la chloroquinorésistance [223].	189
Table XIX : Résultats d'une méta-analyse sur la sensibilité et la spécificité des TROD du paludisme [233].	194
Table XX : Principaux effets indésirables rapportés par les antipaludiques [236].	195
Table XXI : Sensibilité et spécificité de la détection de l'antigène NS1 des TROD dans le cadre de la dengue [244].	202
Table XXII : Caractéristiques des TROT de l'INR [260].	210

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS.....	13
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	14
TABLE DES MATIERES.....	18
INTRODUCTION.....	26
PARTIE I SITUATION DE L'OFFICINE EN FRANCE.....	29
1. Etat des lieux	31
1.1. Chiffres généraux.....	31
1.2. Evolution depuis ces dix dernières années	31
1.2.1. Démographie des pharmacies d'officines.....	31
1.2.1.1. Nombre de pharmacies d'officine.....	31
1.2.1.2. Conditions réglementaires d'installation	32
1.2.1.3. Aménagement du réseau pharmaceutique et regroupement officinal.....	33
1.2.1.4. Restructuration de l'effectif des pharmacies d'officine.....	34
1.2.1.5. Pyramide des âges des titulaires.....	36
1.2.1.6. Bilan démographique.....	36
1.2.2. Situation économique des pharmacies d'officine.....	37
1.2.2.1. Evaluation du revenu moyen du titulaire.....	37
1.2.2.2. Evaluation du chiffre d'affaires.....	37
1.2.2.2.1. Décomposition du chiffre d'affaires.....	38
1.2.2.2.2. Evaluation de la vente de médicaments remboursés.....	40
1.2.2.2.3. Evaluation de la vente des produits non remboursés.....	44
1.2.2.3. Bilan.....	47
1.2.3. Répartition territoriale de la santé et accès aux soins	47
1.2.3.1. Répartition géographique.....	48
1.2.3.1.1. Répartition des médecins généralistes.....	48
1.2.3.1.2. Répartition des laboratoires de biologie médicale.....	49
1.2.3.1.3. Répartition des pharmacies d'officine	50
1.2.3.2. Accès aux soins	51
1.2.3.3. Bilan de la répartition de la santé en France	51
2. Volonté de changement depuis la loi HPST.....	54
2.1. Loi HPST: les nouvelles missions du pharmacien d'officine	55
2.1.1. Soins de premier et second recours	56
2.1.2. Education thérapeutique et entretien d'accompagnement	56

2.1.3.	Pharmacien correspondant.....	59
2.1.4.	Le bilan de médication	60
2.1.5.	Bilan	61
2.2.	Réforme de la biologie médicale	62
2.2.1.	Situation de la biologie médicale.....	62
2.2.2.	Réforme de la biologie médicale de 2010.....	63
2.2.2.1.	Accréditation qualité	63
2.2.2.2.	Unicité réglementaire	63
2.2.2.3.	Médicalisation	63
2.2.2.4.	Regroupement de laboratoires.....	64
2.2.3.	Arrêté du 11 juin 2013.....	64
2.3.	Rapport de l'IGAS de juin 2011.....	65
2.3.1.	Nouvelles missions recommandées par le rapport	65
2.3.1.1.	Le suivi vaccinal et la vaccination à l'officine	67
2.3.1.2.	Les soins de premier secours	68
2.3.1.3.	Les actions de dépistage	68
2.3.1.4.	Les tests rapides d'orientation diagnostique.....	69
2.3.2.	Evolution de la rémunération officinale.....	69
2.3.2.1.	Mode de rémunération actuel	70
2.3.2.1.1.	En Europe	70
2.3.2.1.2.	En Amérique du nord	73
2.3.2.2.	Nouvelles modalités de rémunération envisagées en France	74
2.3.2.2.1.	Honoraire de dispensation et d'acte pharmaceutique.....	74
2.3.2.2.2.	Rémunération des nouvelles missions	75
3.	Conclusion	76

PARTIE II SITUATION ACTUELLE DES TESTS RAPIDES D'ORIENTATION

DIAGNOSTIQUE..... 77

1. Présentation générale des TROD..... 79

1.1. Définition..... 79

1.1.1. Historique

1.1.2. Définition par les autorités compétentes..... 79

1.1.2.1. Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*..... 79

1.1.2.2. Tests de diagnostic rapide

1.1.2.3. Caractéristiques générales des tests de diagnostic rapide

1.1.2.3.1. Rapidité..... 80

1.1.2.3.2. Simplicité

1.1.2.3.3. Délocalisation des tests

1.1.2.3.4. Limites des tests rapides..... 82

1.1.3.	Marché des DMDIV	82
1.1.3.1.	Marché mondial des DMDIV.....	82
1.1.3.2.	Marché français du DMDIV	84
1.1.3.3.	Facteurs de cette croissance fulgurante	85
1.2.	Aspects réglementaires	86
1.2.1.	Réglementation de DMDIV : vers une uniformisation européenne.....	86
1.2.1.1.	Marquage CE	88
1.2.1.2.	Surveillance du marché.....	88
1.2.1.3.	Remboursement du DMDIV par la CNAMTS	88
1.2.2.	Réglementation des tests rapides aux Etats-Unis	89
1.2.2.1.	Agrément de la FDA	89
1.2.2.2.	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendment</i>	90
1.2.2.3.	<i>Proficiency testing</i>	90
1.3.	Caractéristiques techniques.....	91
1.3.1.	Techniques immunologiques	91
1.3.1.1.	Méthodes immunochromatographiques	91
1.3.1.1.1.	Principe de fonctionnement	91
1.3.1.1.2.	Caractéristiques internes.....	94
1.3.1.1.3.	Limites de tests immunochromatographiques	97
1.3.1.1.4.	Interprétation	97
1.3.1.2.	Méthodes d'agglutination.....	98
1.3.1.2.1.	Principe de l'agglutination	98
1.3.1.2.2.	Caractéristiques internes.....	99
1.3.1.2.3.	Interprétation	99
1.3.1.3.	Méthodes immuno-enzymatiques	100
1.3.1.4.	Méthode d'immunoessai optique.....	101
1.3.1.5.	Méthodes biochimiques et chimiques	101
1.3.1.5.1.	Mesure de la glycémie	102
1.3.1.5.2.	Principe des bandelettes urinaires	103
1.3.1.5.3.	Principe des éthylotests	103
1.4.	Bilan	104
2.	Domaines d'application des TROD.....	105
2.1.	TROD disponibles en France	105
2.1.1.	TROD autorisés en France	105
2.1.2.	TROD disponibles en officine	105
2.1.2.1.	Autosurveillance glycémique.....	106
2.1.2.1.1.	Marché de l'autosurveillance glycémique	106
2.1.2.1.2.	Principe des lecteurs glycémiques.....	106
2.1.2.2.	Tests de grossesse	106

2.1.2.2.1.	Marché des tests de grossesse.....	106
2.1.2.2.2.	Principe des tests de grossesse.....	106
2.1.2.3.	Tests d'ovulation.....	107
2.1.2.3.1.	Marché des tests d'ovulation.....	107
2.1.2.3.2.	Principe des tests d'ovulation.....	107
2.1.2.4.	Lecteur d'INR.....	107
2.1.2.5.	Ethylotests.....	107
2.1.2.6.	Bandelettes urinaires.....	108
2.2.	TROD disponibles dans les pays industrialisés (hors France).....	108
2.3.	Avenir des DMDIV : les <i>smartphones</i> ?.....	108
2.3.1.	ECG sans fil.....	108
2.3.2.	Check up par <i>smartphone</i>	109
3.	Conclusion.....	111

PARTIE III TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE A L'OFFICINE :

ETUDE PROSPECTIVE..... 112

1. Place des TROD dans le parcours des soins..... 114

1.1.	Place des TROD dans la prévention à la pharmacie d'officine.....	114
1.1.1.	Place des TROD dans la prévention primaire.....	116
1.1.2.	Place des TROD dans la prévention secondaire.....	116
1.1.3.	Place des TROD dans la prévention tertiaire.....	117
1.1.4.	Place des TROD dans la prévention quaternaire.....	117
1.2.	Place des TROD officinaux dans le parcours de soins.....	118
1.2.1.	TROD à l'officine : entrée dans le parcours de soins.....	118
1.2.2.	Coopération interdisciplinaire autour du TROD.....	119
1.2.2.1.	Enjeux.....	120
1.2.2.2.	Cadre réglementaire.....	120
1.2.2.3.	Protocoles pluridisciplinaires de soins de premier recours.....	121
1.2.2.3.1.	Caractéristiques.....	121
1.2.2.3.2.	Etapes d'élaboration d'un protocole pluridisciplinaire.....	121
1.2.2.3.3.	Critères de choix d'un thème d'un PPSPR.....	123
1.2.2.3.4.	Objectifs du PPSPR.....	123
1.2.2.3.5.	Qualité de l'élaboration du protocole.....	123
1.2.2.4.	PPSPR dans le cadre des TROD à l'officine.....	123

2. Les domaines d'application des tests rapides à l'officine..... 126

2.1.	Discussion autour des domaines applicables aux TROD à l'officine.....	126
2.1.1.	Critères de choix des domaines d'application des TROD.....	126
2.1.1.1.	Caractéristiques des TROD utilisés.....	126
2.1.1.2.	Matrice des TROD.....	126

2.1.1.2.1.	Matrice directe.....	126
2.1.1.2.2.	Matrice indirecte	127
2.1.1.3.	Intérêt du test officinal en santé publique	127
2.1.1.3.1.	Intérêt de santé pour la collectivité.....	127
2.1.1.3.2.	Intérêt économique pour la collectivité	128
2.1.1.4.	Domaines d'application.....	128
2.2.	Utilisation de TROD dans le cadre des préventions primaire et secondaire	129
2.2.1.	En infectiologie.....	129
2.2.1.1.	Orientation diagnostique d'une angine.....	129
2.2.1.1.1.	Epidémiologie	130
2.2.1.1.2.	Pathologie et étiologie.....	130
2.2.1.1.3.	TROD dans le cadre des angines	131
2.2.1.1.4.	TROD de l'angine à l'officine.....	134
2.2.1.2.	Orientation diagnostique de la grippe.....	136
2.2.1.2.1.	Epidémiologie de la grippe.....	136
2.2.1.2.2.	Pathologie et traitements	137
2.2.1.2.3.	TROD à l'officine	139
2.2.1.3.	Orientation diagnostique du tétanos.....	143
2.2.1.3.1.	Epidémiologie	144
2.2.1.3.2.	Physiopathologie et traitement.....	144
2.2.1.3.3.	TROD du tétanos.....	146
2.2.1.3.4.	TROD dans le cadre du tétanos à l'officine.....	148
2.2.1.4.	Orientation diagnostique des infections urinaires.....	150
2.2.1.4.1.	Epidémiologie	150
2.2.1.4.2.	Etiologies et pathologie	150
2.2.1.4.3.	TROD et diagnostic de l'infection urinaire	151
2.2.1.4.4.	TROD de l'infection urinaire à l'officine	154
2.2.1.5.	Orientation diagnostique de <i>Chlamydia trachomatis</i>	155
2.2.1.5.1.	Epidémiologie	155
2.2.1.5.2.	Pathologie	156
2.2.1.5.3.	TROD de <i>Chlamydia trachomatis</i>	159
2.2.1.5.4.	TROD à l'officine	162
2.2.1.6.	Orientation diagnostique du VIH	163
2.2.1.6.1.	Epidémiologie	163
2.2.1.6.2.	Diagnostic biologique du VIH.....	164
2.2.1.6.3.	TRODs dans le cadre du VIH.....	168
2.2.1.6.4.	Autotests du VIH.....	174
2.2.1.6.5.	TROD à l'officine	175

Par ailleurs et pour clore, les TROD des hépatites B sont en cours de réflexion et de fabrication, cette pathologie étant également transmissible par voie sexuelle. Des tests combinés VIH/hépatite B sont en étude [193]. **176**

2.2.2.	Campagnes de dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires et du diabète.....	177
2.2.2.1.	Campagne de dépistage du diabète à l'officine	177
2.2.2.1.1.	Epidémiologie	177
2.2.2.1.2.	Pathologie	178
2.2.2.1.3.	Diagnostic du diabète	179
2.2.2.1.4.	TROD du diabète à l'officine	179
2.2.2.1.5.	Dépistage du diabète à l'officine	181
2.2.2.2.	Campagne de dépistage des hypercholestérolémies à l'officine	181
2.2.2.2.1.	Epidémiologie	182
2.2.2.2.2.	Diagnostic de l'hypercholestérolémie	183
2.2.2.2.3.	TROD des hyperlipidémies à l'officine	183
2.2.2.2.4.	Dépistage des hyperlipidémies par des TROD à l'officine	184
2.2.3.	Médecine du voyage	186
2.2.3.1.	Orientation diagnostique du paludisme	187
2.2.3.1.1.	Epidémiologie du paludisme d'importation	187
2.2.3.1.2.	Physiopathologie, prophylaxie et traitement.....	188
2.2.3.1.3.	Diagnostic	191
2.2.3.1.4.	TROD dans le cadre du paludisme	192
2.2.3.2.	Orientation diagnostique de la dengue	197
2.2.3.2.1.	Epidémiologie de la dengue d'importation.....	198
2.2.3.2.2.	TROD dans le cadre de la dengue	201
2.3.	Utilisation des tests rapides dans le cadre de la prévention tertiaire	204
2.3.1.	Théranostic et terminologie	204
2.3.2.	Intérêt des TROT à l'officine	204
2.3.3.	Suivi des AVK à l'officine	207
2.3.3.1.	Epidémiologie de l'iatrogénèse imputée aux AVK.....	207
2.3.3.2.	Traitements par AVK.....	207
2.3.3.3.	Contexte juridique	208
2.3.3.4.	Théranostic des AVK à l'officine à l'aide d'un TROT	209
2.3.3.4.1.	Contexte juridique	209
2.3.3.4.2.	TROT : principe et caractéristiques.....	209
2.3.3.4.3.	Limites.....	210
2.3.4.	Suivi du diabète	211
2.3.4.1.	Iatrogénèse des antidiabétiques	211
2.3.4.2.	Suivi et éducation thérapeutique d'un diabétique de type 2	212
2.3.4.2.1.	Stratégie thérapeutique de contrôle de la glycémie.....	212

2.3.4.2.2.	Prise en charge hygiéno-diététique.....	212
2.3.4.2.3.	Thérapeutique antidiabétique.....	212
2.3.4.2.4.	Objectif glycémique de la thérapeutique antidiabétique.....	212
2.3.4.3.	Autosurveillance de la glycémie.....	213
2.3.4.4.	Suivi du diabétique de type 2 à l'officine.....	213
DISCUSSION.....		215
1. Aspects juridiques de l'utilisation des TROD.....		215
1.1.	Monopole du diagnostic et des examens biologiques.....	215
1.2.	Responsabilité du pharmacien d'officine.....	216
1.2.1.	Responsabilité civile du pharmacien d'officine.....	216
1.2.2.	Responsabilité pénale du pharmacien d'officine.....	217
1.2.3.	Responsabilité ordinale du pharmacien d'officine.....	217
2. Rémunération et remboursement.....		217
2.1.	Analyse pharmacoéconomique.....	217
2.2.	Rémunération des pharmaciens.....	217
2.3.	Prise en charge de l'acte pharmaceutique et des TROD.....	218
3. Gestion technique des TROD.....		218
3.1.	Espace de confidentialité.....	218
3.2.	Gestion des déchets d'activité de soins à risques.....	219
4. Protocole de coopération interdisciplinaire.....		219
4.1.	Outil de coopération.....	219
4.2.	Système de management de la qualité.....	220
5. Formation du pharmacien et du personnel.....		220
5.1.	Formation technique aux TROD et à son environnement.....	220
5.2.	Formation à la prise en charge du patient.....	221
5.2.1.	Ethique et déontologie.....	221
5.2.2.	Psychologie et communication.....	222
5.3.	Formation à la coopération interdisciplinaire.....	222
CONCLUSIONS.....		224
BIBLIOGRAPHIE.....		226
ANNEXES.....		243
Serment des Apothicaires.....		244
Annexe 1 Brochure ANSM. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK.....		245
Annexe 2 Arrêté du 24 juin 2013. Supports d'accompagnement.....		248

Annexe 3 Arrêté du 11 juin 2013. Autorisation d'utilisation de TROD par corps de métier.....	251
Annexe 4 Arrêté du 11 juin 2013. Protocole d'assurance qualité	253
Annexe 5 Résultats de l'évaluation par les ARS des missions réalisées par les pharmaciens d'officine. Rapport IGAS 2011.	254
Annexe 6 Exigences essentielles de la Directive 98/79/CE.	260
Annexe 7 Exigences applicables aux autodiagnostic. Directive 98/79/CE.....	261
Annexe 8 PPSPR dans le cadre du DNID	262
Annexe 9 PPSPR dans le cadre des AVK	268
Annexe 10 Algorithme de traitement du diabète.....	273

INTRODUCTION

La France est confrontée à une envolée de ses dépenses de santé depuis ces dernières années. Cet accroissement de la consommation médicale est expliqué par différents facteurs démographiques mais également par une médecine plus onéreuse, par une augmentation de l'incidence des pathologies chroniques et infectieuses ainsi que par de nouveaux besoins des patients. Les pouvoirs publics tentent de réagir en instaurant de nouvelles réformes du système de santé et de soins intéressant notamment le pharmacien d'officine [1].

Inquiet face à cette conjoncture économique, voyant son chiffre d'affaires distinctement diminuer, les motifs d'interrogation et d'inquiétude des professionnels de santé et notamment du pharmacien d'officine sont plus que présents dans ce climat précaire. Ainsi, pour pallier cette situation, l'ambiguïté du pharmacien entre professionnel de santé et professionnel commerçant n'a jamais été autant ressentie. Afin de redresser cette tension économique ceux-ci tendent effectivement à se créer de nouvelles missions, le plus fréquemment d'ordre commerciales puisque plus attractives. Toutefois, après trois années denses en réformes pharmaceutiques, commençant par l'application de la loi Hôpital-Patients-Santé-Territoire du 21 juillet 2009 [2].

Le pharmacien d'officine voit ses compétences et ses rôles de santé s'élargir. «Je suis convaincu que l'officine doit se recentrer progressivement sur son cœur de métier, la santé», tels sont les propos portés par Xavier Bertrand, ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé, dans les Actualités Pharmaceutiques en février 2012 [3]. Ces nouvelles missions visent à revaloriser le rôle et l'impact de la pharmacie d'officine en France en termes de santé publique. Le pharmacien redevient un professionnel de santé de proximité ayant le droit au bilan de médication, aux actions de dépistage, au suivi vaccinal et à l'éducation thérapeutique.

D'autre part, la déontologie médicale impose aux professionnels de santé notamment aux pharmaciens et aux pouvoirs publics d'instaurer des actions de prévention qui s'avèrent être un marché de la santé séduisant puisqu'elles touchent l'ensemble de la population. Ainsi, le rôle du pharmacien d'officine tend à s'élargir dans ce domaine avec la vaccination et les tests rapides d'orientation diagnostique. Remis le 29 juin 2011, le rapport de l'inspection Générale Des Affaires Sociales propose ces nouvelles visions de la pharmacie d'officine. Celui-ci recommande la mise en place de tests rapides d'orientation diagnostique dans le cadre des angines streptococciques à l'officine [1]. Paru au Journal Officiel du 15 juin 2013, l'arrêté du 11 juin 2013 accorde de nouvelles prérogatives dans ce secteur aux pharmaciens d'officine. Il autorise en effet la réalisation de trois tests biologiques dans un espace de

confidentialité : le test d'évaluation de la glycémie, d'orientation diagnostic oro-pharyngé des angines bactériennes et naso-pharyngé dans le cadre de la grippe [4].

Ce secteur du diagnostic *in vitro* est particulièrement innovant et se mobilise désormais dans le développement pratique de la prévention. Ainsi, de grands progrès ont été réalisés dans l'aide au diagnostic rapide et le traitement de l'information ce qui pourrait à terme modifier l'évaluation et l'organisation du conseil pharmaceutique et des soins de premier recours nécessitant une forte coopération du binôme médecin/pharmacien. S'appuyant sur la diffusion des tests rapides d'orientation diagnostique dans l'angine, la grippe et le diabète, l'hypothèse d'extrapolation à d'autres domaines est évidemment envisageable [5].

Dans cette perspective, nous pouvons nous poser un certain nombre de question quant au rôle du pharmacien dans cette nouvelle ère : dans quelle situation se trouve-t-il aujourd'hui ? Quelles sont concrètement ses nouvelles missions ? Quelle est la place des tests rapides aujourd'hui et demain dans le conseil pharmaceutique ? Dans quelles mesures ces tests pourraient avoir des conséquences bénéfiques sur l'économie de santé, sur la qualité de prise en charge, de suivi du patient ? Qu'en est-il de la coopération médecin/pharmacien ? Quelles en seront leurs conditions d'utilisation et leur rémunération ? Quelles sont les caractéristiques de ces tests ? Quels domaines sont applicables à l'officine ?

Dans cette thèse, nous présenterons la situation de l'officine à l'heure actuelle en France avec ses problèmes et ses prochains changements fondamentaux. Nous expliciterons ensuite la place des TROD : nous les définirons, verrons leur place aujourd'hui à l'officine en France et dans les pays industrialisés. Enfin, nous extrapolerons en discutant des nouveaux domaines applicables à l'officine et présenterons leurs intérêts et leurs avantages.

PARTIE I
SITUATION DE L'OFFICINE EN FRANCE

Deux réformes majeures ont bouleversé le système de santé français depuis ces dix dernières années. La première, dite réforme constitutive à la loi du 4 mars 2002, a introduit dans le CSP, des dispositions sur le droit des malades et des usagers du système de santé, renforçant les rapports entre les professionnels de santé [6].

La seconde, la loi HPST du 21 juillet 2009 a profondément modifié le système de santé. Celle-ci vise à moderniser les établissements de santé, à modifier leur statut et leur gouvernance, à favoriser l'accès de tous à des soins de qualité, à organiser le territoire du système de santé et à définir de nouvelles missions tout en renforçant les liens entre les professionnels de santé [7]. Le statut du pharmacien d'officine a ainsi fondamentalement évolué : *« entre l'image ancienne et obsolète du notable distant de ses malades et celle qui agit comme repoussoir : « l'épicier » surtout soucieux de la bonne marche commerciale de son officine, il y a le pharmacien conseil, professionnel de santé et de proximité, à l'écoute des malades, capables de rendre des services adaptés et personnalisés et d'orienter vers d'autres professionnels de santé »* [8].

Après tous ces changements, quelle est la situation de l'officine et du pharmacien, aujourd'hui, en France ?

1. Etat des lieux

La crise économique que subissent la branche officinale et la chaire de santé en général met en avant de nombreuses causes qui sont pour la plupart structurelles et conjoncturelles. Dans cette partie, la tendance depuis ces dix dernières années en termes économique et démographique sera présentée.

1.1. Chiffres généraux

D'après le portrait statistique de la branche officinale d'avril 2012, la France compterait 21 600 officines qui emploieraient 120 000 salariés dont 73 727 pharmaciens recensés par l'Ordre national des pharmaciens. Par ailleurs, on compte aujourd'hui une pharmacie pour 2 900 habitants. En totalisant titulaires et adjoints, on dénombre un pharmacien pour environ 1200 habitants [9].

1.2. Evolution depuis ces dix dernières années

Ces dernières années ont été fortes en nouvelles réformes de santé. Afin d'établir une étude prospective tendant à montrer l'éventualité de changements profonds, il est essentiel de visualiser la tendance de ces dix dernières années et l'impact à court terme de l'application des ces nouvelles réformes. Nous nous pencherons sur la démographie officinale, c'est-à-dire le nombre d'officines en France, la restructuration des effectifs, la pyramide des âges des titulaires, mais également le situation économique des officines et ses causes.

1.2.1. Démographie des pharmacies d'officines

Cette partie a pour but de montrer l'évolution de la structure et de la structuration de l'officine en France, depuis ces dix dernières années.

1.2.1.1. Nombre de pharmacies d'officine

« L'inquiétude plane sur la santé économique des pharmacies françaises » des Actualités Pharmaceutiques Françaises annonçait le dépôt de bilan de 225 officines entre 2009 et 2010, soit une diminution de 1 % sur le chiffre global [9]. L'évolution de la démographie des officines est observée figure 1.

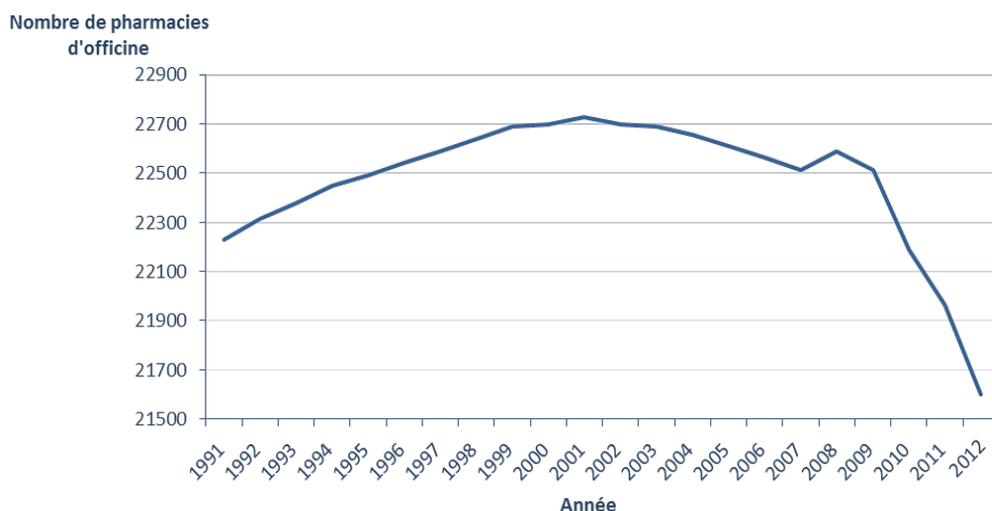


Figure 1 : Démographie officinale depuis 1991 [9].

De 2001 à 2012, il est constaté que le nombre d'officines passe de 22 727 à 21 600 soit une diminution d'environ 5 % sur dix ans. En outre, le nombre d'officine a fortement baissé ces dix dernières années et les causes de cette diminution sont multiples et complexes [9].

1.2.1.2. Conditions réglementaires d'installation

L'Agence Régionale de Santé (ARS) délivre une licence dont l'octroi conditionne toute ouverture d'officine par création, transfert ou regroupement. Celle-ci fixe l'emplacement d'exploitation de l'officine. Enfin, la cessation définitive d'activité de l'officine entraîne la caducité de sa licence. Les critères d'octroi de licence reposent sur la population communale recensée [1]. En effet, l'ouverture d'une officine dans une commune qui en est dépourvue peut être autorisée lorsque le nombre d'habitants recensés dans la commune est au moins égal à 2 500. L'ouverture d'une nouvelle officine dans une commune de plus de 2 500 habitants où au moins une licence a déjà été accordée peut être autorisée par voie de transfert à raison d'une autorisation par tranche entière supplémentaire de 4 500 habitants recensés dans la commune. Lorsque la dernière officine présente dans une commune de moins de 2 500 habitants a cessé définitivement son activité et qu'elle desservait jusqu'alors une population au moins égale à 2 500 habitants, une nouvelle licence peut être délivrée pour l'installation d'une officine par voie de transfert dans cette commune [10].

En 2011, le nombre de primo inscrits en section A a légèrement augmenté (62 primo inscrits contre 52 en 2010) mais demeure logiquement à un niveau faible. Par ailleurs, 83 % des

nouveaux accédants à la propriété des officines ont moins de 36 ans [79]. D'autre part, l'immense majorité des 292 transferts d'officine s'est effectuée à l'intérieur de la commune d'implantation (seulement 2 transferts intercommunaux). Parmi les communes concernées dominant largement les communes rurales (moins de 5000 habitants) dans les régions de la façade Ouest et du Nord-Est Parallèlement, l'amorce d'une recomposition de la desserte dans les zones urbaines d'Ile de France qui a connu le plus grand nombre de transferts (32 transferts), du Sud Est et de l'axe rhodanien observée en 2009 et en 2010 se confirme. Par contraste, il y a peu de mouvements dans le centre de la France [9].

1.2.1.3. Aménagement du réseau pharmaceutique et regroupement officinal

La France se caractérise par un réseau d'officines important mais surtout plus dense que les principaux pays européens comparables. Au 1^{er} janvier 2011, la France compte 22 186 officines en métropole, propriété de 27 853 pharmaciens titulaires. L'ouverture d'une officine reposant sur des critères géodémographiques objectifs à titre principal, le réseau devrait être réparti sur le territoire de manière plus harmonieuse. Mais cet ordonnancement a été contrarié par la possibilité offerte longtemps par la loi de créer une officine de manière dérogatoire. Cette disposition a été largement utilisée et a permis à de nombreuses communes d'obtenir des autorités sanitaires l'ouverture de « leur » pharmacie. Le réseau se caractérise aujourd'hui non seulement par son développement excessif, mais aussi par sa concentration dans les zones densément peuplées (Figure 2) [9].

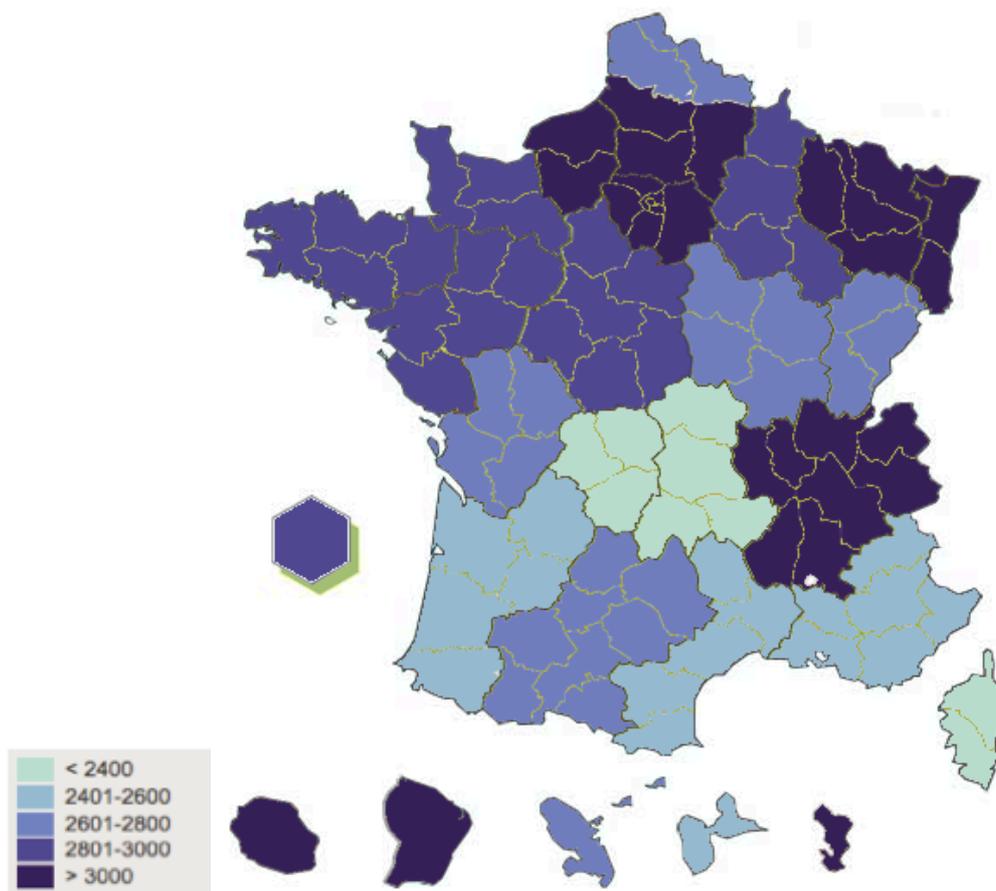


Figure 2 : Nombre d'habitants par pharmacie d'officine en France en 2013 [9].

Les regroupements et les transferts d'officines bénéficient d'un droit de priorité sur les créations, à condition qu'ils ne compromettent pas l'approvisionnement en médicaments de la population dans la zone d'origine. Ces derniers sont possibles entre plusieurs officines, dans la commune de l'une d'entre elles [1]. Ainsi, confrontés à une guerre des prix et à la concurrence, les grossistes ont créé des groupements de pharmacies. Ainsi, Alliance Healthcare, leader européen de la distribution de produits et de services de santé, a lancé Alphega Pharmacie, qui compte plus de 3 100 adhérents dans six pays. OCP, de son côté, a créé Pharmactiv, qui réunit 800 pharmaciens [11].

1.2.1.4. Restructuration de l'effectif des pharmacies d'officine

Cette diminution s'accompagne également d'un changement de la structure des officines visible dans la figure 3.

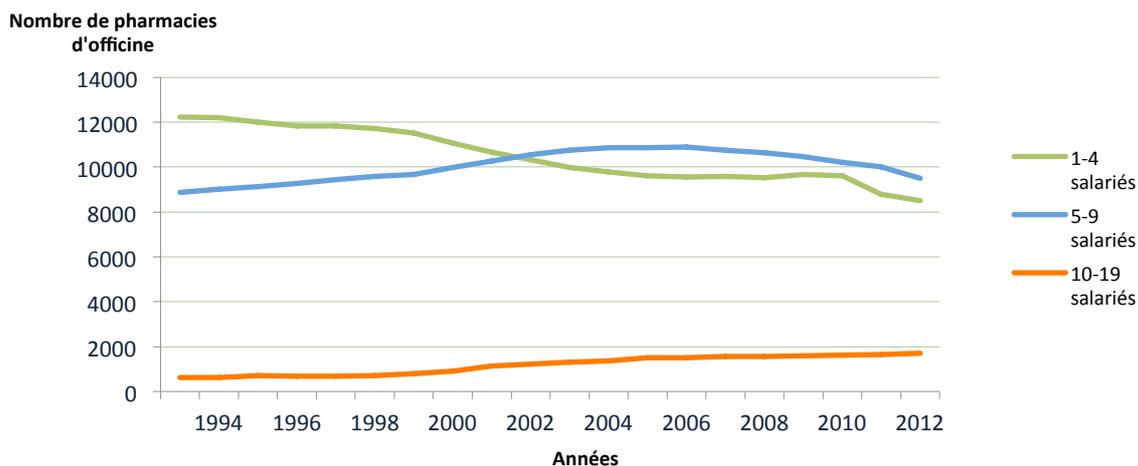


Figure 3 : Remaniement de l'effectif des officines depuis les années 2000 [12].

Il est constaté une baisse du nombre des plus petites officines (inférieures à 3 salariés) de - 20 % entre 1999 et 2009, une légère augmentation d'officines moyennes (5 à 10 salariés) accompagnée par une augmentation de leur taille moyenne avec 6,4 salariés par officine en 2010. Enfin, une augmentation d'un facteur 2,5 sur cette même période de l'effectif des officines de plus de 10 salariés est observée [12].

Ainsi, la diminution du chiffre global des officines a engendré leur restructuration. Néanmoins, celle-ci ne traduit pas une forte concentration territoriale, mais plutôt une croissance de la taille des officines moyennes : le nombre de salariés est plus élevé dans les pharmacies depuis les années charnières 2000-2002. On se retrouve aujourd'hui dans une position présentée par la figure 4.

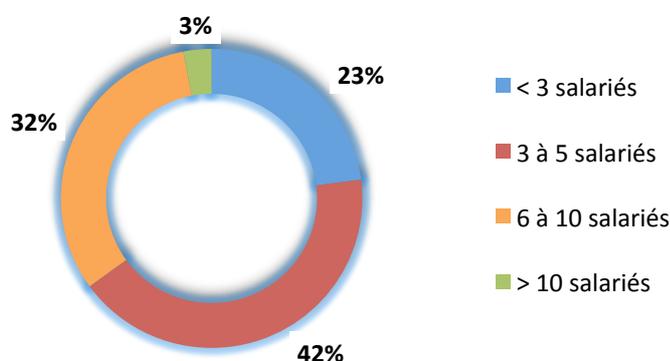


Figure 4 : Répartition des tranches d'effectif de salariés en 2012 en pharmacie d'officine [12].

1.2.1.5. Pyramide des âges des titulaires

L'autre facteur qui va jouer sur l'avenir de la démographie des officines est le mouvement de départ en retraite des titulaires qui devrait s'accélérer, compte-tenu de l'âge moyen, 49.1 ans, en 2012 [9]. La pyramide des âges est présentée en figure 5.

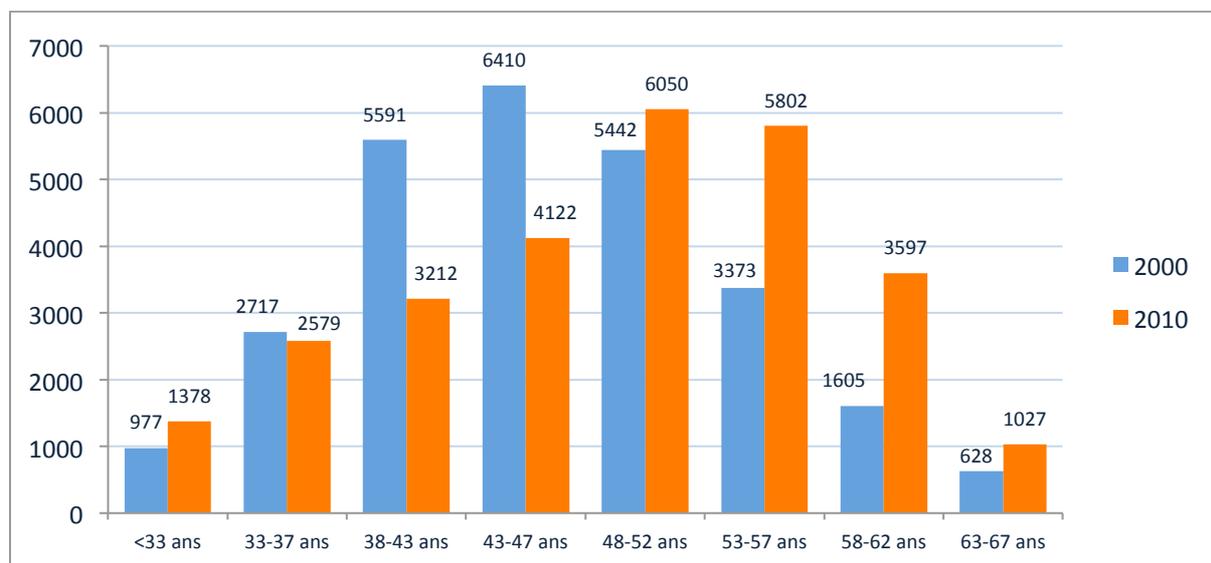


Figure 5 : Pyramide d'âge des titulaires en 2000 et 2010 [9].

Depuis dix années, la tendance montre une franche augmentation de la tranche des titulaires âgés de plus de 48 ans. La tranche des 58-62 ans, quant à elle, passe de 1 605 titulaires à 3597, soit une augmentation d'un facteur 2,2 depuis 2000 : cette population a donc doublé, se rapprochant de l'âge de départ à la retraite [12]. Il serait ainsi intéressant de se pencher sur l'évolution de la cession officinale tant en termes de chiffres qu'en termes économiques. Même si les mouvements de cession ont été très ralentis ces dernières années, leur nombre devrait mécaniquement augmenter dans les prochaines années. Cette tendance est déjà amorcée depuis 2010 et confirmée en 2011. Nous observerons probablement des cessations d'activité, puisque certaines officines ne trouveront pas toutes des repreneurs, avec une offre de fond qui dépassera la demande et des mouvements de regroupement [12].

1.2.1.6. Bilan démographique

On peut ainsi clore à la diminution globale du nombre d'officines avec une restructuration valorisant le développement des officines de tailles moyenne et élevée. Enfin, le départ des titulaires va encore modifier cette restructuration avec une tendance à la fermeture des petites officines et à l'accroissement du nombre de grandes officines.

1.2.2. Situation économique des pharmacies d'officine

Le rapport « Pharmacie d'officine : rémunération, missions, réseau » de l'IGAS de Juin 2011 recommande de retenir le revenu moyen des titulaires comme indicateur de la situation économique des officines. Néanmoins, des problèmes d'interprétation de cet indicateur sont constatés. Celui-ci ne fournit pas une appréciation des ressources disponibles, du niveau de vie du titulaire qui doit assurer la charge du remboursement des emprunts contractés pour acquérir son officine, par exemple. Par ailleurs, les données sont difficilement collectées [1]. Ainsi, les données du CA, du volume de vente et de la marge sur le médicament, restent des indicateurs pertinents que nous utiliserons dans cette partie, afin d'établir la situation économique des officines.

1.2.2.1. Evaluation du revenu moyen du titulaire

L'étude DREES-INSEE est la seule à nous évaluer ces revenus moyens sur la période 2001 à 2006. Cette étude fait apparaître une baisse des revenus réels bruts des titulaires en termes réels de 2,8 % sur cette période. Cette évolution globalement négative est principalement due à une baisse sensible au cours de l'année 2006, et notamment à la diminution du chiffre d'affaires sur cette période. Ne possédant aucune autre donnée pour les six années suivantes, nous pouvons simplement estimer que cet indicateur a poursuivi une baisse réelle parallèlement à la nette diminution du chiffre d'affaires [13].

1.2.2.2. Evaluation du chiffre d'affaires

L'allure générale montre que le chiffre d'affaires du secteur officinal s'est, en quelque sorte, gelé autour des 21 milliards d'euros depuis la quatrième année consécutive [12]. Après plusieurs années de forte croissance, celle-ci s'est ralentie à partir de 2006 comme nous pouvons l'observer dans la figure 6.



Figure 6 : Evolution du chiffre d'affaire des officines de 2005 à 2011 [12].

De 2004 à 2011, il est remarqué une diminution brutale d'environ 3% du chiffre d'affaires. Afin d'en comprendre les multiples causes, il faut analyser la décomposition du chiffre d'affaires d'une officine en 2011.

1.2.2.2.1. Décomposition du chiffre d'affaires

La marge proportionnelle du prix du médicament représente historiquement la rémunération du pharmacien avec une marge de 53,7 % avant 1987, et de 43,46 % à partir d'août 1987. A partir de 1990, la marge progressive est mise en place: ce taux de marge décroît pour les six tranches de prix du médicament: de 90 % pour la tranche de 0 à 5 francs, et de 10 % pour la tranche supérieure à 70 francs [1]. En 1999, la réforme du système de santé a introduit un forfait de 3,5 francs par boîte de médicament avec un supplément de 2 francs pour certaines spécialités exigeant une attention particulière. Néanmoins, la marge reste dégressive, mais cette fois en deux tranches : de 26,1 % pour la tranche de 0 à 150 francs, et de 10 % pour la tranche supérieure à 150 francs. Par ailleurs, la marge des génériques est alignée sur celle du princeps afin de favoriser la substitution. Enfin, dès 2004, on observe la suppression du forfait majoré pour certains médicaments particuliers. Actuellement, nous sommes dans le dispositif présenté dans le tableau I [1].

Table I : Marges et rémunérations actuelles de la dispensation en 2011 [1].

Tranches de prix en euros (PFHT)	Taux de limite de marge brute
0 – 22,90	26,1%
22,90 - 150	10%
> 150	6%
Forfait par boîte	0,53 centimes d'euros

Par conséquent, le système de rémunération de la dispensation est construit autour d'une marge commerciale. Concrètement, ces marges représentent, aujourd'hui, environ 75% et le forfait par boîte, 25%, des ressources de l'officine pour la dispensation des médicaments remboursables. Ces modalités de rémunération officinale engendre néanmoins des inégalités entre les officines [1].

D'autre part, il existe différentes typologies de produits en vente à l'officine. La figure 7 nous permet de les apprécier et de remarquer l'importance de certains produits.

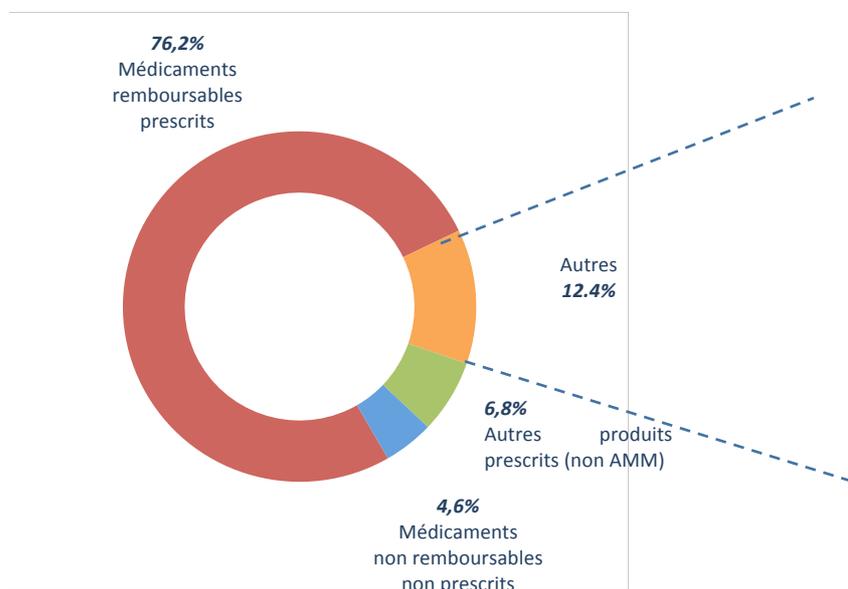


Figure 7 : Décomposition du chiffre d'affaires d'une officine en 2011 [14].

On remarque que les trois-quarts des médicaments délivrés en officine sont des médicaments remboursables prescrits par un médecin. Il est donc pertinent d'en évaluer leur évolution afin de déterminer quelles sont les causes de la forte diminution du chiffre d'affaires officinal.

1.2.2.2.2. Evaluation de la vente de médicaments remboursés.

Afin de comprendre le marché du médicament remboursé, il faut en comprendre la décomposition de son prix, son taux de remboursement et évidemment son volume de vente.

1.2.2.2.2.1. Décomposition du prix du médicament remboursé

Le prix public du médicament est décomposé comme suit : le prix du fabricant hors taxes, la marge grossiste, la marge pharmacien, et la TVA de 2,1 % [15].

Entre 2000 et 2010, les prix bruts, c'est-à-dire les prix de marché avant le remboursement de la sécurité sociale, des médicaments ont diminué en moyenne de 1,8 % par an. Dans le même temps, les prix à la consommation dans leur ensemble ont progressé à un rythme annuel de 1,7 % [15]. Cette hausse est soulignée par l'instauration d'une franchise médicale de 0,50 € par boîte de médicament remboursable achetée (figure 8) [15].

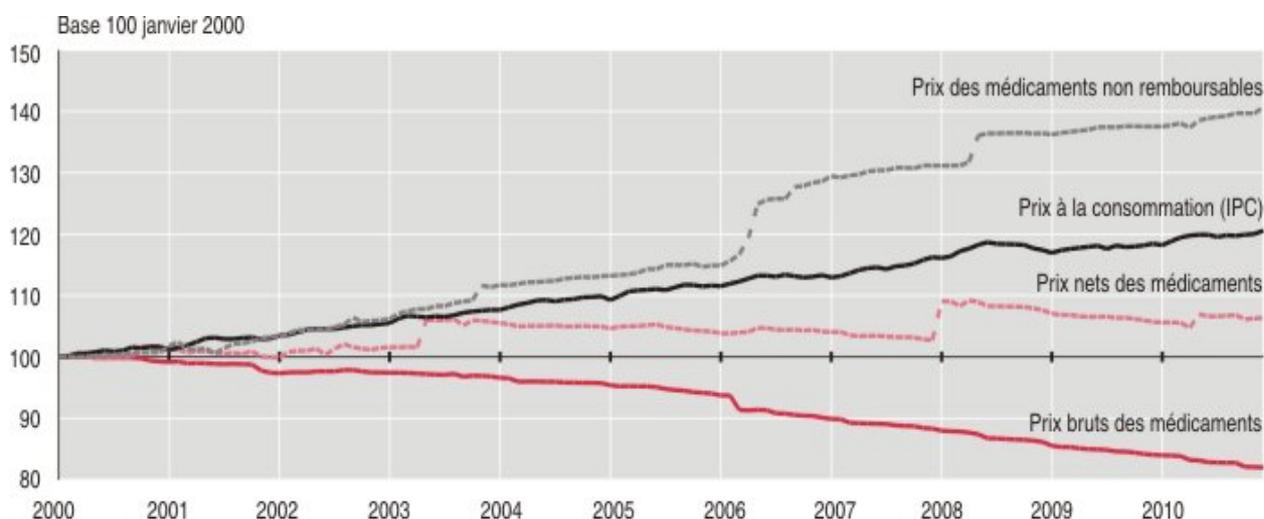


Figure 8 : Augmentation du prix public des médicaments remboursés [15].

Les prix des médicaments remboursables sont réglementés : ils sont fixés dans le cadre de conventions conclues entre le comité économique des produits de santé et les entreprises pharmaceutiques. La baisse des prix bruts observée pour les principes remboursables est donc largement due aux politiques mises en œuvre par les pouvoirs publics et, en particulier, à la promotion des génériques depuis une dizaine d'année (figure 9) [14].

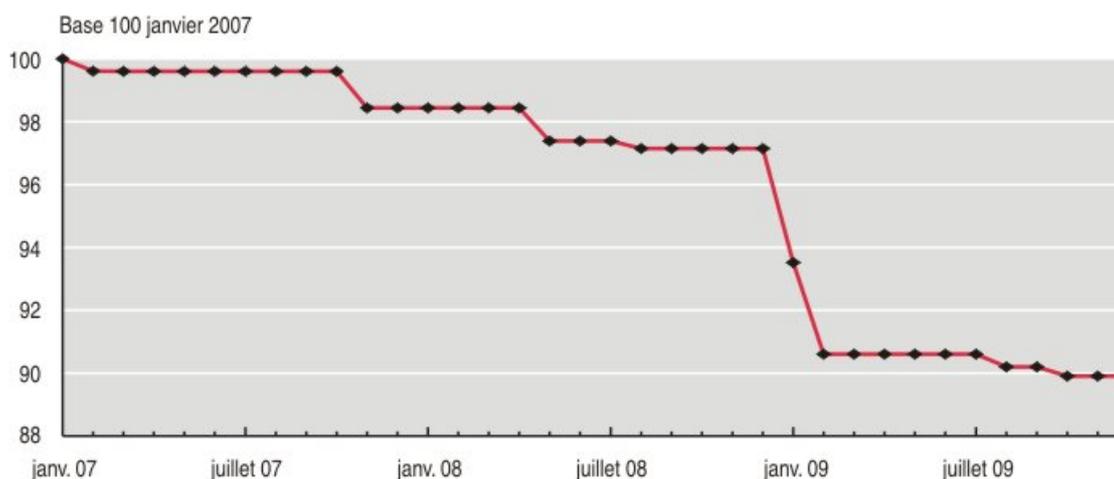


Figure 9 : Indice des prix bruts des médicaments princeps dont le générique a été créé en juin 2008 [14].

1.2.2.2.2. Volume de vente des médicaments remboursés

En 1999, le droit de substitution est accordé aux pharmaciens et s'accompagne d'incitations financières depuis le décret 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien (J.O. du 12 juin 1999). Mais, c'est surtout après juillet 2002 que le marché des génériques prend son essor du fait de l'engagement des médecins à rédiger des ordonnances comportant au moins 25 % de lignes prescrites en dénomination commune internationale. En 2003, parmi les médicaments remboursables, les quantités de princeps vendues baissent de 18 % alors que les quantités de génériques augmentent de 17 % [14].

1.2.2.2.3. Marge sur les médicaments remboursés

La substitution d'un princeps par son générique a une incidence sur l'économie de l'officine et de la Sécurité Sociale. En effet, il faut savoir que la marge du générique est calculée sur le prix fabricant hors taxes. Malgré la diminution du PFHT de 17 % du générique par rapport au PFHT de 2,5 % du princeps, la marge du pharmacien sur le générique est la même que celle du princeps. Néanmoins, lorsque les taux de substitution ne sont pas atteints, cet avantage économique disparaît. Effectivement, le tarif forfaitaire de responsabilité a été mis en place en 2003 et pénalités financières ont été instaurées dès octobre 2011 sous certaines conditions. En effet, si les taux de substitution ne sont pas atteints dans certains délais, le TFR s'applique. Ce TFR est finalement une sanction économique qui pénalise le pharmacien ayant un taux de substitution insuffisant [1]. La figure 10 nous présente ces différentes possibilités.

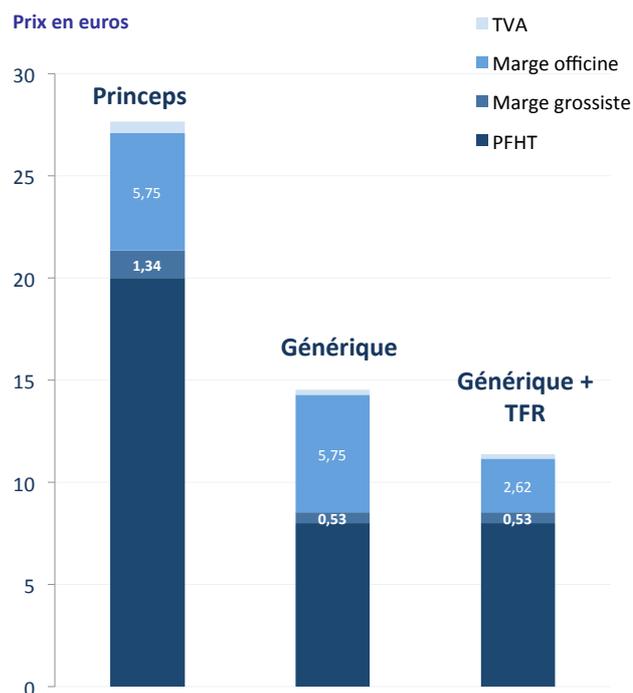


Figure 10 : Décomposition du prix public d'un médicament et application du TFR [16].

Nous pouvons donner l'exemple du Plavix®. A l'heure actuelle, la marge du pharmacien sur ce princeps et sur son générique est de 7,45 €. Si son taux de substitution est insuffisant, le risque de passage au TFR est possible. Ainsi, la marge pourrait passer à 5,29 € soit une perte de 29 % équivalent à 1 200 € de perte de marge moyenne par pharmacie sur l'année. Et ceci est un exemple pour un seul médicament [16].

Sachant que les 200 premiers médicaments réalisent 42,0 % du CA en ville, la tendance est ainsi à la diminution nette du volume de vente, ce qui forcément tend à la diminution des marges officinales globales observée figure 11 [16].

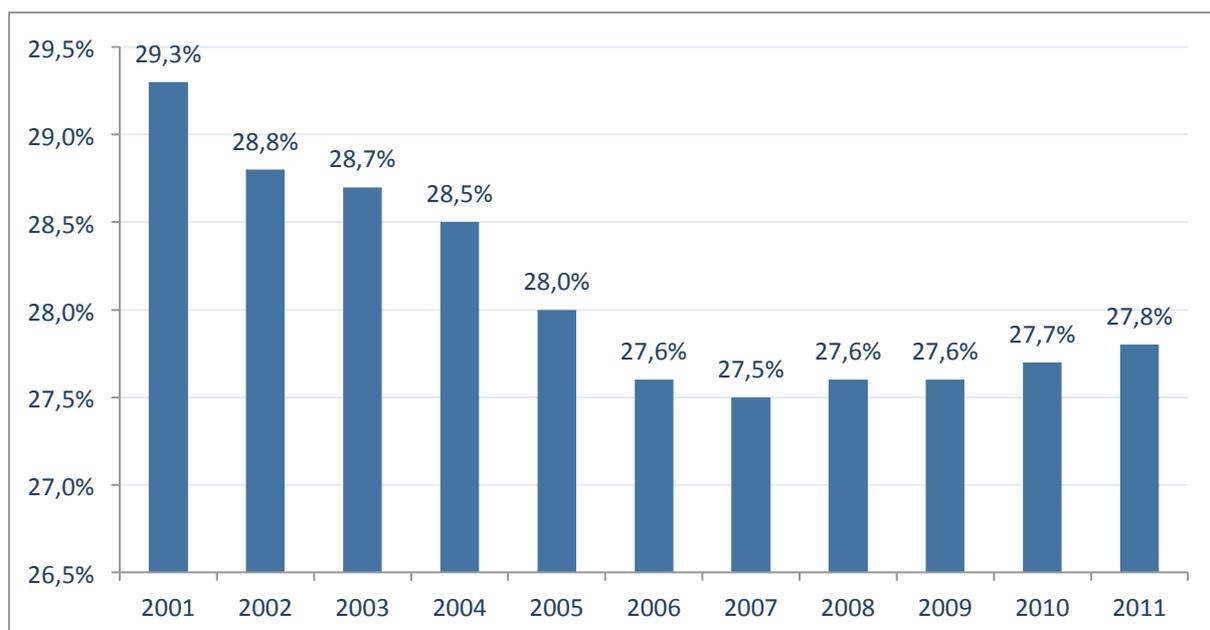


Figure 11 : Evolution des marges officinales sur les médicaments remboursés [12].

1.2.2.2.4. Remboursement des médicaments

Le taux de remboursement dépend du service médical rendu (SMR) évalué par la commission de la transparence de la HAS. Dans le régime général de la Sécurité Sociale, il existe quatre taux. Le premier est à 100 % pour les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement onéreux, le second à 65 % pour les autres médicaments, le troisième à 30 % pour les médicaments destinés au traitement des troubles et affections sans caractère habituel de gravité et enfin, le dernier, est à 15 % pour les médicaments dont le SMR est faible voire insuffisant. Diverses réformes cherchent à baisser ces taux de remboursement, depuis plusieurs années figure 12 [14].

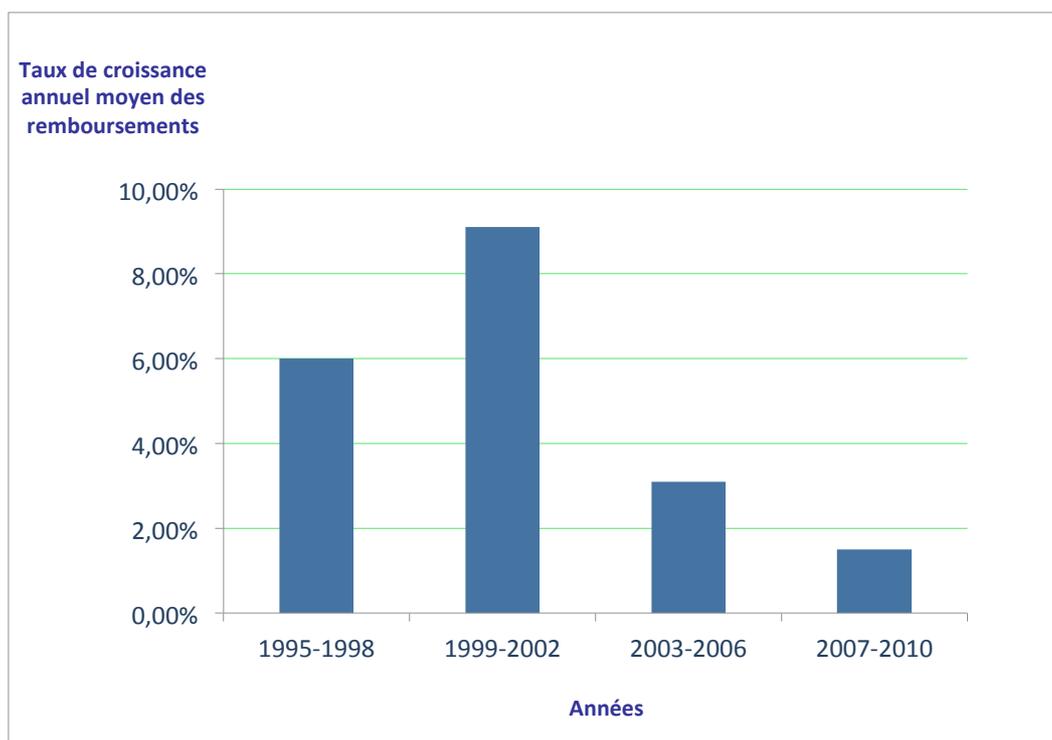


Figure 12 : Diminution du taux de croissance annuel moyen des remboursements des médicaments du régime général [14].

Dès 2002, une réforme de déremboursement a été instaurée engendrant une nette diminution du remboursement. Ainsi, les quantités vendues de ces médicaments en question ont diminué des deux tiers dans l'année qui ont suivi. Nous rappelons que la majorité du chiffre d'affaires officinal est dû à la délivrance de ces médicaments remboursés [15].

1.2.2.2.5. Bilan

Avec ces politiques de déremboursement des médicaments et l'application du TFR, on note une large tendance à la baisse des marges officinales. De plus, une diminution du volume de vente des médicaments est observée. Les médicaments remboursés représentant 76,2 % du CA d'une officine, ces changements expliqueraient donc en partie la nette diminution du CA global officinal.

1.2.2.2.3. Evaluation de la vente des produits non remboursés

Les médicaments non remboursables ont des prix librement fixés par les entreprises pharmaceutiques. Cette différence institutionnelle entraîne une divergence d'évolution entre le prix des médicaments remboursables et ceux qui ne le sont pas. Entre 2000 et 2010, le taux de croissance annuel moyen du prix des médicaments non remboursables est de +3,2 %. Par ailleurs, le déremboursement total d'un médicament entraîne une hausse mécanique du taux

de TVA passant de 2,1 % à 5,5 %. De surcroît, son déremboursement est généralement suivi d'une baisse de sa consommation et d'une hausse concomitante de son prix de vente [14].

1.2.2.2.3.1. Vente des médicaments en libre service

Par ailleurs, à compter de juillet 2008, environ 200 médicaments d'automédication ont été mis en libre accès dans les pharmacies. L'indice des prix des dix médicaments d'automédication les plus vendus s'en est ressenti : il a baissé de 2 % entre janvier et décembre 2008 [17]. L'OTC ne décolle pas. Fin 2010, 69 % des officinaux considèrent en effet que le libre accès n'a pas eu d'impact sur leurs ventes. Le marché de l'OTC aura reculé en 2010 pour la première fois depuis trois ans - 1,1 % en volume et - 0,7 % en valeur. Sa contribution à l'augmentation du CA officinal sera restée nulle voire négative [17, 18].

1.2.2.2.3.2. Concurrence

L'article L.4211-1 dispose du monopole du pharmacien d'officine :

« Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code:

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;

2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact ;

3° La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ;

4° La vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ;

5° La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;

6° La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7° La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, c'est-à-dire de moins de quatre mois, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé ;

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public » [19].

1.2.2.2.3.3. Marché des produits de parapharmacie

Ce monopole officinal a été levé en 1987 en ce qui concerne la parapharmacie. A la demande du conseil national de la consommation, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a mené une enquête en 2005 qui a montré que les principaux produits de parapharmacie, vendus dans les trois types de circuits de distribution (grande et moyenne surface, parapharmacie, officine) le sont à des prix inférieurs en grande surface d'au moins 20 % à 30 % par rapport à ceux pratiqués par les officines, ce qui offre une diminution du volume de vente de parapharmacie en officine [18].

1.2.2.2.3.4. Libéralisation du capital officinal

Par ailleurs, la loi Murcef de 2001 a profondément modifié les règles de détention du capital social des sociétés d'exercice libéral. En effet, l'article 32 de cette loi a inséré un article 5-1 aux termes duquel « *par dérogation au premier alinéa de l'article 5, plus de la moitié du capital social de ces sociétés peut aussi être détenue par des personnes physiques ou morales exerçant la profession constituant l'objet social ou par des sociétés de participations financières de professions libérales* ». Pour résumer, seul un pharmacien titulaire ou non exploitant aujourd'hui peut posséder la majorité des titres d'une SEL officinale [20, 21].

L'impatience de la libéralisation du capital pharmaceutique est palpable au sein de la grande distribution. Chaperonnée par Edouard Leclerc, et après la levée du monopole de la parapharmacie, les grandes surfaces revendiquent le droit de vente des médicaments *over the counter*.

Ces dernières évolutions légales ne font qu'augmenter la concurrence, et ont signé l'arrêt de mort de petites officines. Le débat de la libéralisation du capital est en cours et aurait de graves conséquences sur le marché de ces produits pour l'officine.

1.2.2.2.3.5. Naissance des cyberpharmacies

L'article 3 du décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012 précise les conditions d'ouverture et la typologie des médicaments pouvant être vendus sur internet, en l'occurrence des médicaments dits libre service et ce, par des pharmaciens d'officine [22].

On peut évidemment craindre à l'avenir, au-delà de tous les risques pour le patient, une véritable mise en concurrence et, une nouvelle fois, la baisse du chiffre d'affaires de ce secteur pour les pharmacies d'officine et notamment les petites officines.

1.2.2.3. Bilan

Souvent décrite par « crise officinale », le bilan économique, présenté dans le tableau II, nous montre une diminution globale du chiffre d'affaires qui est, comme il a été remarqué précédemment, multicausale.

	Démographie officinale		Vente de médicaments remboursés		Marge officinale réglementée	Chiffre d'affaires hors taxes
	Officines	Evolution	Millions de boîtes	Evolution	Evolution	Evolution
2004	22 658	0.13%	NC	NC	28.5%	5.7%
2007	22 514	-0.21%	2539		27.5%	1.4%
2008	22 590	0.34%	2448	-3.6%	27.6%	2.5%
2009	22 511	-0.35%	491	+1.7%	27.6%	1%
2010	22 186	-1.44%	2478	-0.5%	27.7%	1.4%
2011	21 965	-1,00%	2461	-0.7%	27.8%	0.8%
Taux de croissance moyen annuel 2004-2011	- 3.06%		- 0.8 %		- 0.7%	- 4.9%

Table II : Bilan de la situation économique des pharmacies en France.

Cette situation économique explique donc la diminution du nombre d'officines avec une restructuration valorisant le développement des officines moyenne ou grande. La masse salariale tend donc à augmenter laissant un personnel peut-être plus disponible pour de nouvelles missions. Par ailleurs, le ralentissement des ventes de médicaments remboursés doit théoriquement se matérialiser par des ordonnances plus légères ce qui, théoriquement, dégagerait un gain relatif supplémentaire de temps à cette masse salariale augmentée.

1.2.3. Répartition territoriale de la santé et accès aux soins

Bien que le nombre de professionnels de santé n'ait jamais été aussi élevé, on peut observer depuis quelques années la formation de zones sous-médicalisées. Dans ces « déserts médicaux », les patients éprouvent des difficultés à accéder aux soins dans des conditions de proximité et de délais satisfaisants.

1.2.3.1. Répartition géographique

Selon le rapport du Sénat « Présence médicale sur l'ensemble du territoire » de février 2013, la démographie des professionnels de santé est estimée globalement suffisante. Néanmoins, leur répartition est disparate et problématique [23].

1.2.3.1.1. Répartition des médecins généralistes

Même si elle tend à se réduire, la disparité de la répartition géographique des médecins entre régions est importante. La densité départementale, présentée figure 13, pour les médecins généralistes, était de 138,9 pour 100 000 habitants en 2011, variant de 101,2 médecins généralistes pour 100 000 habitants dans l'Eure à 226,9 à Paris. Enfin, presque un département sur deux présente une densité inférieure à la moyenne [23].

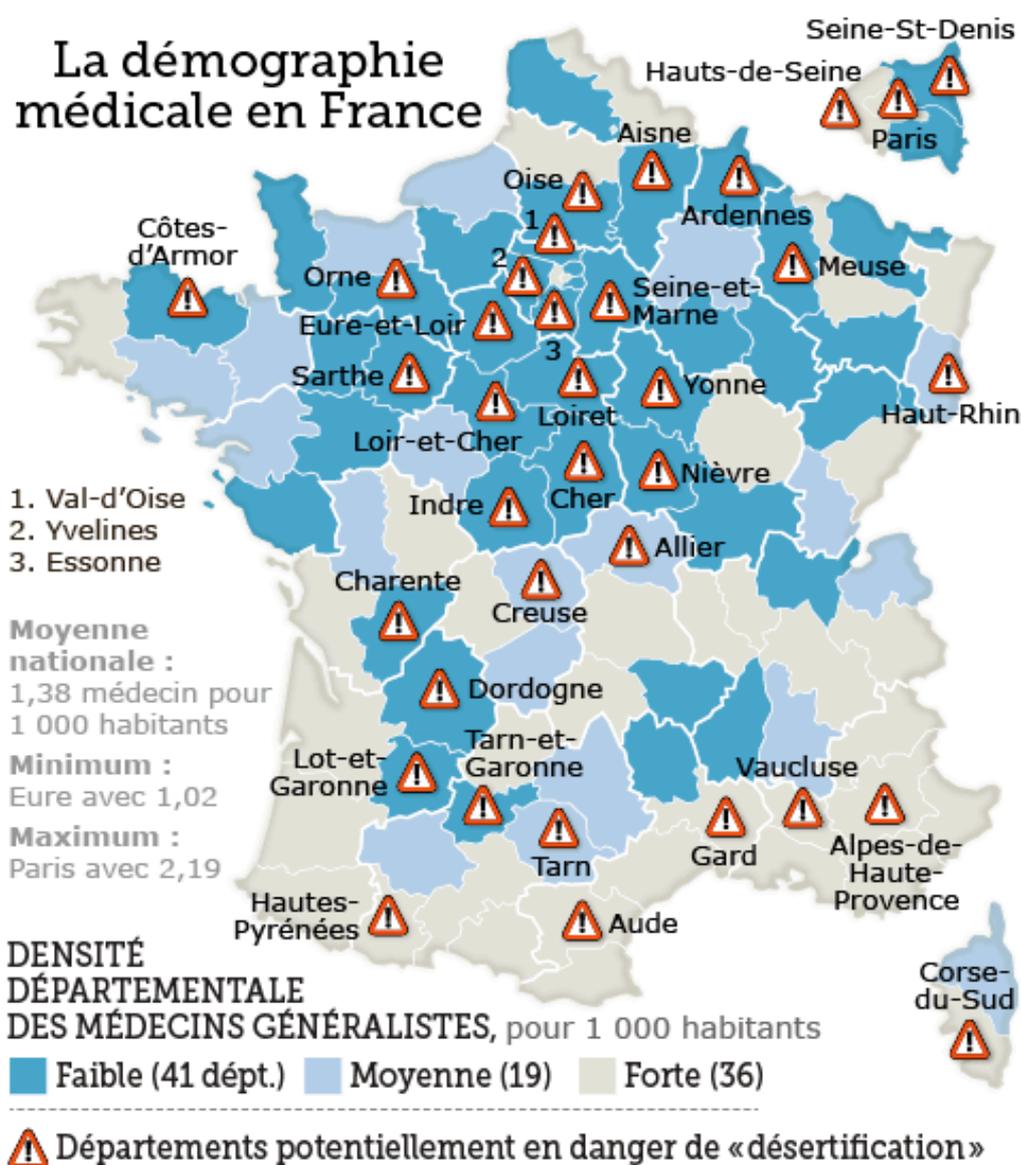


Figure 13 : Répartition territoriale des médecins généralistes [23].

1.2.3.1.2. Répartition des laboratoires de biologie médicale

On compte aujourd'hui, en France, environ 4000 laboratoires privés d'analyses de biologie médicale, qui emploient quelques 11 000 biologistes [9]. Une prédominance des effectifs du secteur privé est observée dans la répartition métropolitaine. La biologie pourrait contribuer à l'élaboration de 60 % des diagnostics, selon le ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. De plus, 80 % de ceux-ci reposeraient sur des diagnostics *in vitro*. Son rôle est donc déterminant dans le secteur de la santé publique [24].

La loi HPST et la réforme de la biologie médicale de 2010 visent, entre autre, à modifier la répartition territoriale des laboratoires privés (figure 14).

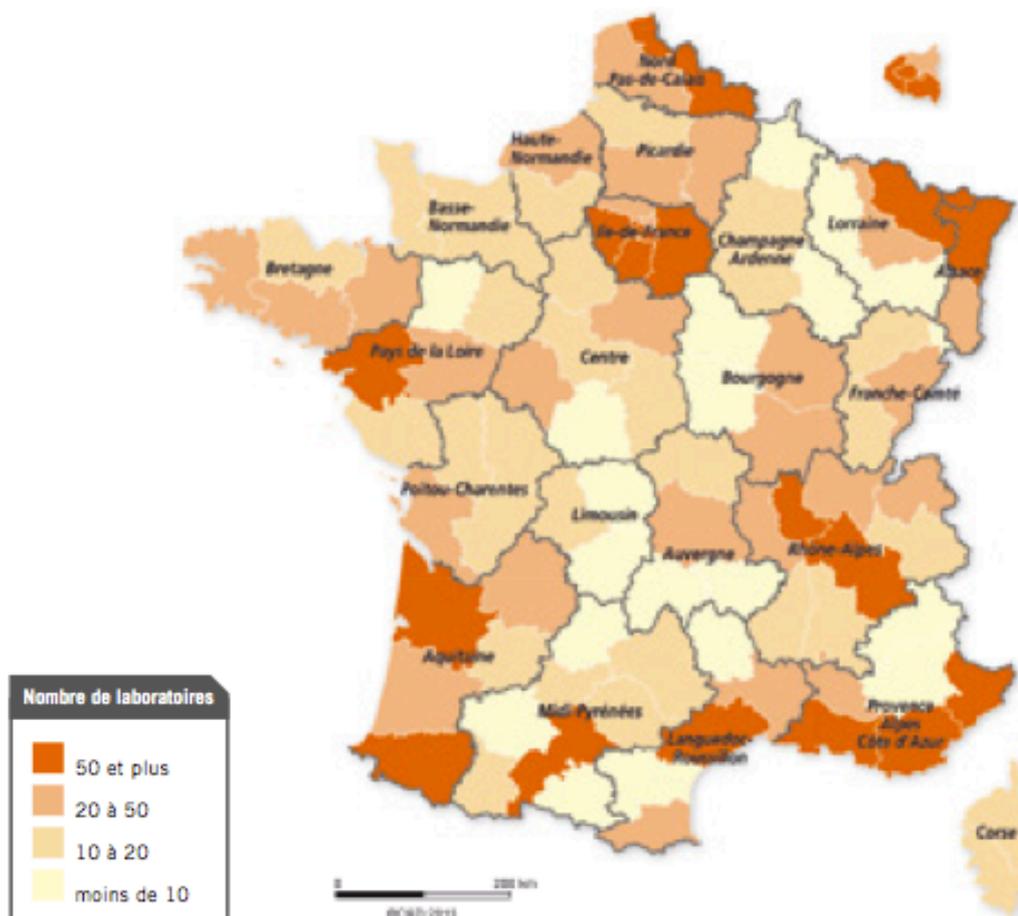


Figure 14 : Répartition territoriale des laboratoires de biologie médicale [9].

Sous l'effet de ces réformes, qui ont stimulé le processus de concentration des laboratoires, on note l'amplification des disparités de la répartition territoriale. En effet, la diminution du nombre de structures dans certains départements se traduit aussi par une baisse du nombre de site centralisé. Il existe ainsi deux facettes françaises quant à l'accès aux examens de biologie

médicale: une zone de forte présence est distinguée dans les grandes agglomérations et une zone diagonale nord-est/sud-ouest de la Champagne Ardenne aux Pyrénées, qui compte très peu de laboratoires [9].

1.2.3.1.3. Répartition des pharmacies d'officine

On compte aujourd'hui une pharmacie pour 2 900 habitants [9]. La figure 15 nous montre la typologie de répartition des officines en France.

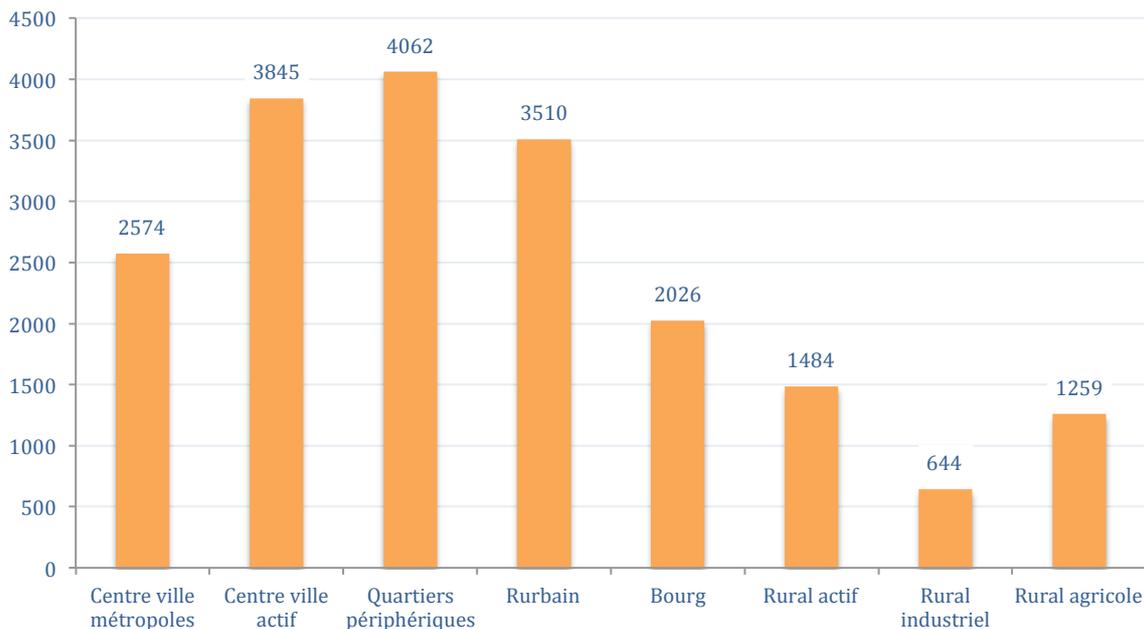


Figure 15 : Typologie de répartition territoriale des officines. (hors zones sensibles et touristiques) [9]

Il est à noter que les petites officines rurales représentent sur cette figure 15 la moitié des officines de centre ville de métropoles. Proportionnellement au nombre d'habitants, on peut supposer une répartition harmonieuse en France, et donc l'absence de véritables « déserts officinaux ». Ainsi, en totalisant titulaires et adjoints, on dénombre un pharmacien pour environ 1200 habitants [9]. Par conséquent, l'abondante et l'harmonieuse présence du pharmacien d'officine lui accorde le titre d'acteur de proximité qui pourrait, à terme, lui offrir de nouvelles missions.

1.2.3.2. Accès aux soins

Une étude concernant les distances et les temps d'accès aux soins en France métropolitaine a été effectuée par la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère des affaires sociales et de la santé. Celle-ci fait apparaître que 95 % de la population a accès en moins de quinze minutes à des soins de proximité fournis par les médecins généralistes, les infirmiers, les masseurs-kinésithérapeutes et les chirurgiens-dentistes libéraux [25].

Par ailleurs, 84 % de la population dispose d'au moins un médecin généraliste dans sa commune de résidence. Ainsi, moins de 1 % de la population, vivant dans 4 % des communes françaises, se trouve à plus de quinze minutes de trajet d'un médecin généraliste en 2007 (figure 16). *A contrario*, les pharmacies offrent un accès plus facile à des conseils de premier recours [23].

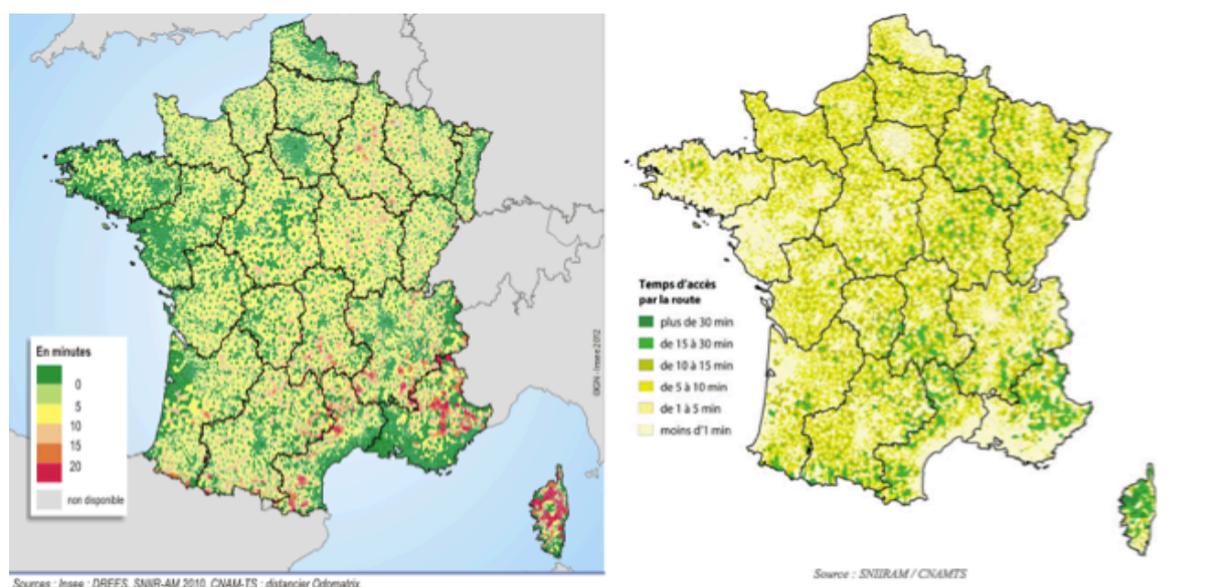


Figure 16 : Temps d'accès moyen à une pharmacie (à gauche) et à un médecin généraliste (à droite) en 2013 [23].

1.2.3.3. Bilan de la répartition de la santé en France

La figure 17 nous permet d'appréhender ce qui est nommé actuellement « désert médical » alors que la répartition harmonieuse des officines est toujours une réalité sur l'ensemble du territoire, les zones rurales ne sont effectivement pas désertées. La régulation territoriale officinale remplit ses objectifs et permet de résister aux phénomènes observés dans les autres professions de santé.

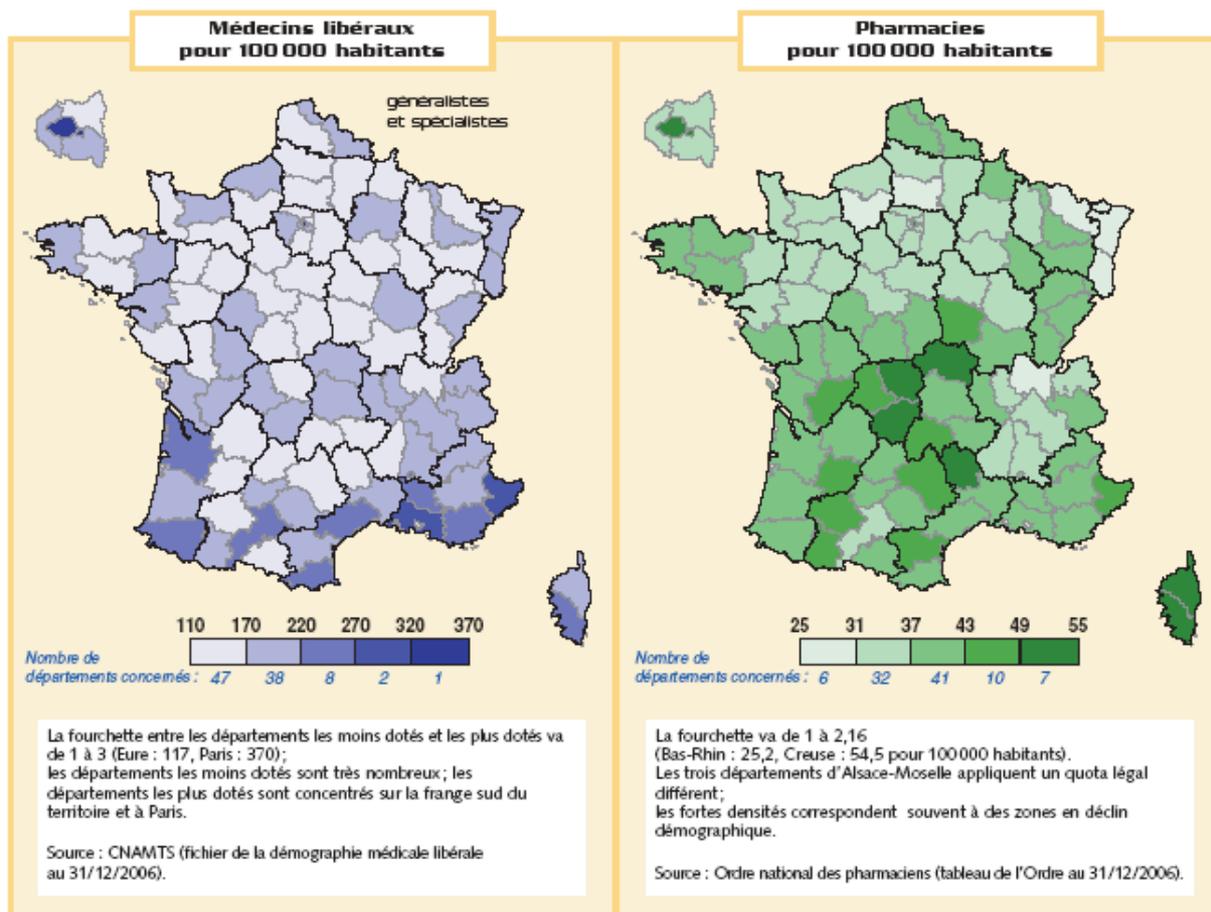


Figure 17 : Comparaison de la répartition de la santé en France en 2006 [9].

On observe donc véritablement une carence de la présence médicale qui pose un problème d'inégalité d'accès aux soins. Ces « déserts médicaux » apparaissent contraires au principe de protection de la santé qui est garanti à tous par le préambule de la Constitution de 1946 [26]. Un remaniement de cet accès a été révélé par la loi HPST dans un volet « territoire de santé » [6]. Par ailleurs, comme on a pu le conclure précédemment, les pharmaciens restent dépendants à 80 % de leur chiffre d'affaires, des prescriptions médicales. Ainsi, la raréfaction des médecins dans certaines zones est susceptible d'engendrer un délitement du réseau des pharmacies. Ceci est une cause de la tendance à la fermeture d'officines, dont la densité est trop importante dans certaines zones. Mais, cette abondance est à la fois un atout : le pharmacien reste un acteur de proximité (figure 18).

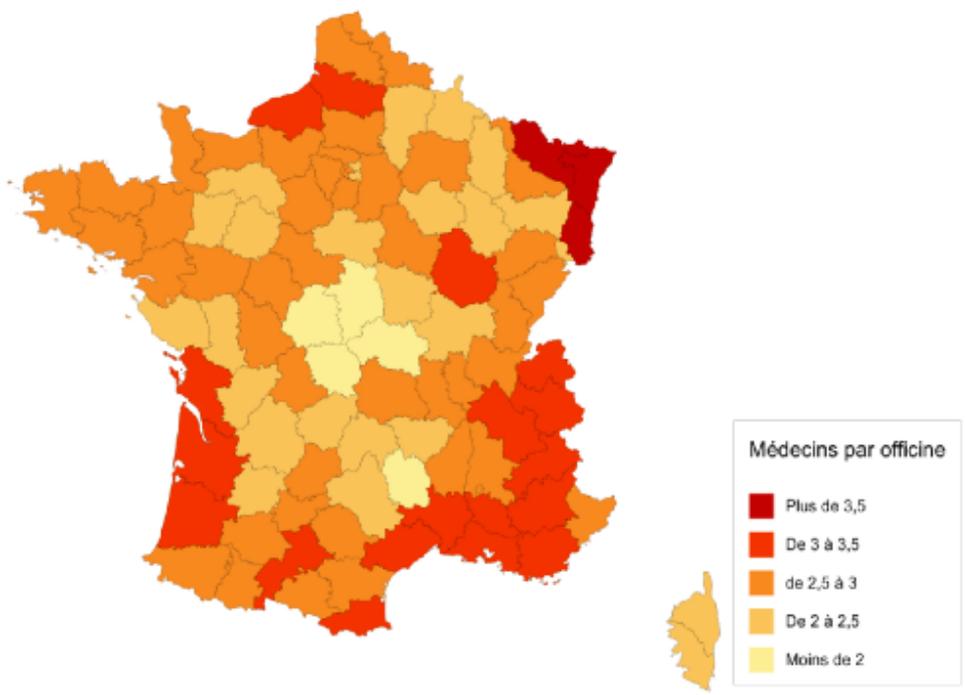


Figure 18 : Nombre de médecins par officine en avril 2011 [9].

2. Volonté de changement depuis la loi HPST

La mission originelle du pharmacien d'officine est d'être un dispensateur de produits et de conseils de santé. L'article L.4211-1 dispose d'ailleurs de son monopole :

« Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code:

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;

2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact ;

3° La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ;

4° La vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ;

5° La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;

6° La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7° La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, c'est-à-dire de moins de quatre mois, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé ;

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public » [19].

Néanmoins, dans ce contexte d'inégalités territoriales, d'un manque de cohérence du système de soins, d'une crise de la chaire de santé, d'une augmentation des dépenses de santé due aux polymédications, aux polyopathologies et au vieillissement de la population, la loi portant réforme de l'hôpital, et relative aux patients, à la santé et aux territoires a été publiée au Journal Officiel du 22 juillet 2009. Si la réforme de l'hôpital en est la pierre angulaire, le projet de loi contient aussi un volet portant sur l'accès aux soins de ville et sur les actions de santé publique des pharmaciens [7]. L'exercice pharmaceutique s'éloigne ainsi de son objectif initial de dispensation de médicaments pour s'orienter vers une approche plus globale centrée sur les soins aux patients. Le pharmacien effectue désormais des soins pharmaceutiques où il devient prestataire de services, de conseils et d'informations en plus de fournir des produits

thérapeutiques. Ces nouvelles missions s'inscrivent effectivement dans une évolution du système de soins aspirant à l'interdisciplinarité.

Quels sont les changements envisagés par cette loi, pour l'officine, et quelles sont les nouvelles missions offertes aux pharmaciens ?

2.1. Loi HPST: les nouvelles missions du pharmacien d'officine

La loi affiche l'ambition de réorganiser et de moderniser l'ensemble du système de santé. Elle comprend quatre titres consacrés respectivement à la modernisation des établissements de santé (articles 1 à 35, partie I), à l'amélioration de l'accès à des soins de qualité (articles 36 à 80, partie II), à la prévention et la santé publique (articles 81 à 115, partie III), et à l'organisation territoriale du système de santé (article 116 à 135, partie IV) [7].

Dans cette partie, nous nous concentrerons sur la définition du rôle des pharmacies cité dans les parties II et III de l'article L5125-1-1 A du CSP et dans les articles 36 et 38 de la loi HPST. Jusque-là consacrées à la dispensation au détail des médicaments et des produits, et à l'exécution de préparations magistrales et officinales, ces nouvelles missions sont intégrées dans l'offre de soins globale : les pharmacies d'officine sont maintenant placées dans le système de santé tout entier. Effectivement, le CSP stipule désormais que les pharmaciens d'officine :

- contribuent aux soins de premier et second recours;
- participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;
- peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement de santé mentionné dans l'article L.312-1 du Code de l'Action Sociale et des Familles ;
- peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L.4011-1 du CSP être désignées comme correspondant au sein d'une équipe de soins par le patient ;
- peuvent proposer des conseils ou des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes [27].

Ces perspectives semblent riches en opportunités et laissent présager une volonté de changement du visage de la fonction officinale.

2.1.1. Soins de premier et second recours

La loi HPST définit le label « soins de premier recours » et estime que la profession officinale devrait y avoir un rôle. Selon la terminologie anglo-saxonne, on peut y entrevoir une image de *gate-keeper*, c'est-à-dire un régulateur de l'accès vers les autres professionnels de santé et de *managed care*, c'est-à-dire de coordonnateur des soins. Plus largement, les soins de premier recours recouvrent la prévention, le dépistage, la prise en charge de symptômes courant, le suivi et la prise en charge des pathologies chroniques avec un recours à l'éducation thérapeutique, la continuité et la permanence des soins. A partir de ceux-ci, les patients sont orientés vers le système de soins plus spécialisés appelés soins de second recours [7].

2.1.2. Education thérapeutique et entretien d'accompagnement

L'éducation thérapeutique est également inscrite dans la continuité du parcours de soin, et est décrite dans les articles 84 et 38 de la loi HPST [7]. Elle répond à une demande de prévention tertiaire et nécessite une coopération entre tous les professionnels de santé. La définition retenue de l'ETP est celle du rapport de l'OMS-Europe, publiée en 1996, *Therapeutic Patient Education, continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*. L'ETP est décrite comme suit: « elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ». Spécialiste du médicament, le rôle dans l'ETP du pharmacien devient une évidence au cours du temps [28].

Aujourd'hui établie et instituée, l'ETP fait l'objet de recommandations rapportant des protocoles d'entretien avec des arbres décisionnels (figure 19).

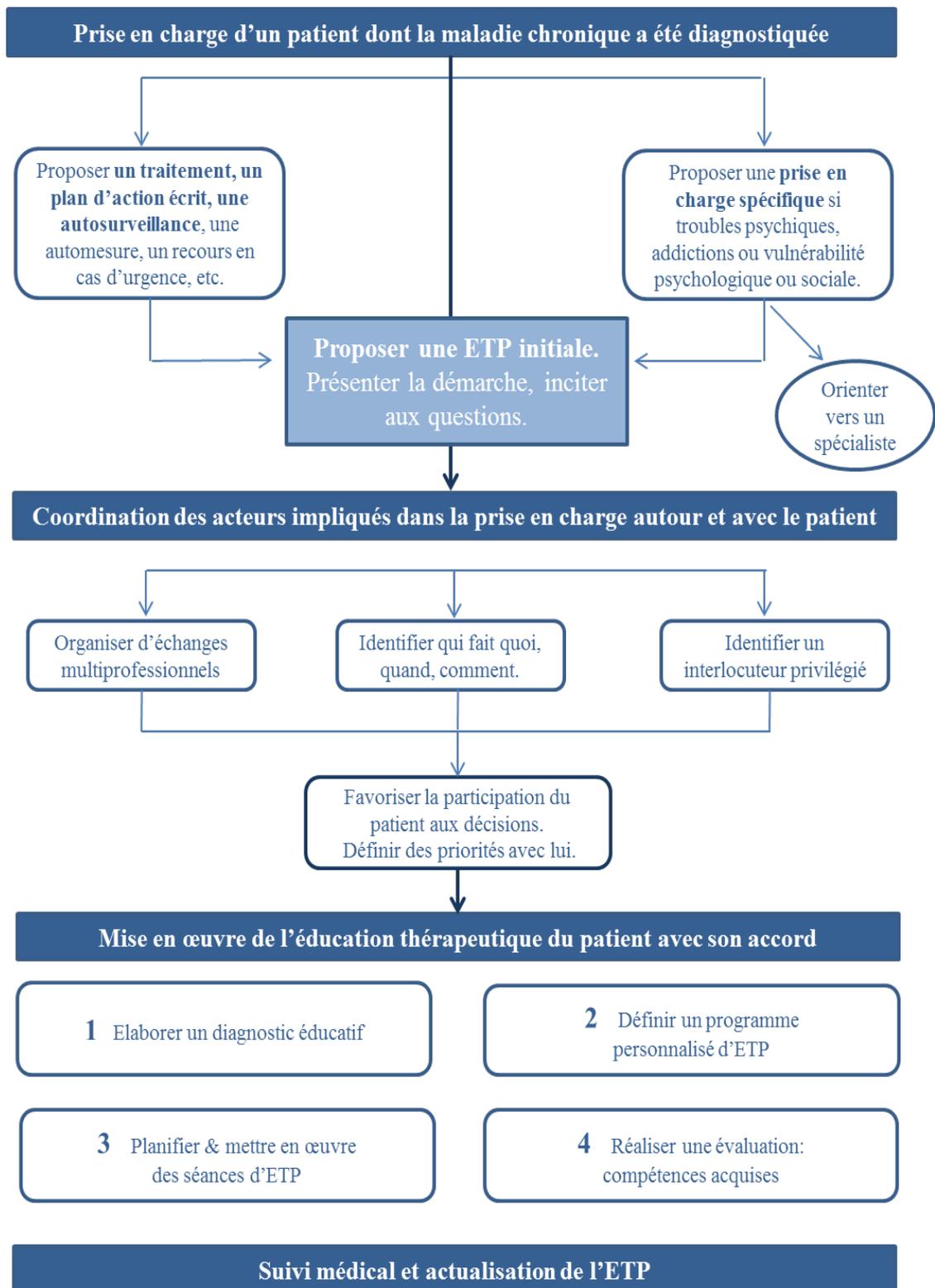


Figure 19 : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [29].

La loi HPST officialise des fonctions pharmaceutiques dans lesquelles l'ETP a une place prépondérante: le pharmacien correspondant, le pharmacien référent d'un Établissement

d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) et l'activité de conseil pour exemple. Mais, ce rôle d'éducateur, soignant, preneur de décision, *life-long learner* et *manager* soulève de nouvelles contraintes. L'équipe officinale devra se plier à des formations obligatoires et continues, à une reconfiguration de la zone « conseil » visant à gagner en confidentialité, à accorder un temps nécessaire au conseil. De plus, les autres professionnels de santé se soulèvent, revendiquant également ce rôle. Il est donc essentiel que le pharmacien s'affirme dans cette mission, en tant qu'acteur de proximité et coordinateur de soins [30].

L'arrêté du 24 juin 2013, publié au Journal Officiel le 27 juin 2013, approuve l'avenant à la convention du 4 avril 2012 entre l'UNCAM et les syndicats de pharmaciens d'officine. Celui-ci explicite l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux par les pharmaciens d'officine. Il existe trois types de ces médicaments commercialisés en France : l'acénocoumarol (Sintrom®, 4 mg ; Minisintrom®, 1 mg), la fluindione (Previscan®, 20 mg) et la warfarine (Coumadine®, 2mg et 5mg) [31].

L'intérêt de suivi des patients sous anticoagulants oraux fait suite à deux études de 2007 non publiées. L'étude Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque (EMIR) des Centres régionaux de Pharmacovigilance portant sur les effets indésirables des médicaments leur incidence et leur risque sur les hospitalisations en est la première [32]. La seconde est l'étude « COMPARE » relative à la comparaison des résultats cliniques obtenus chez des patients traités par AVK en fonction du mode de surveillance [33]. Ces études rapportent que ces traitements ont un des plus forts taux d'incidence des hospitalisations iatrogènes: 0,45 % en 2007, ce qui représente 12,3 % des hospitalisations imputables aux effets indésirables des AVK [32]. D'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles, il est observé que le nombre de boîtes et de doses administrées a doublé entre 1996 et 2007. On peut alors estimer à environ 900 000 le nombre de patients sous AVK, soit environ 1 % de la population [33]. Le suivi de ces patients est généralement exercé par le médecin généraliste. Depuis 2008, l'ANSM relance une campagne d'information sur le bon usage de ces traitements en ayant une approche pluridisciplinaire et en y impliquant tous les professionnels de santé. Un carnet patient « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » (annexe 1) a été élaboré. Dans celui-ci, le patient note régulièrement son INR, sa posologie, les différents symptômes de surdosage, les conduites à tenir en cas de mauvaise observance et peut représenter un carnet de suivi également pour l'éducation thérapeutique du patient.

L'arrêté du 24 juin 2013 fait suite à cette volonté de renforcement du suivi des AVK. Depuis la loi HPST, celui-ci est la première mission concrète d'accompagnement concédée au pharmacien officinal avec une réelle rémunération de ce dispositif à l'officine, dont le montant est fixé à 40 euros par patient accompagné, à raison de deux entretiens pharmaceutiques dans une période d'un an. Lors de ces deux entretiens, l'avenant de la convention précise les modalités de mise en œuvre de cet accompagnement. Ce questionnaire, rapporté en annexe 2, génère une trame d'échange avec le patient en abordant les éléments essentiels pour une observance et une efficacité optimales du traitement mais également un support de suivi pour les différents entretiens. Le carnet d'information et de suivi du traitement par AVK est remis au patient, constituant un support de dialogue avec le pharmacien et d'informations complémentaires [31].

Cette nouvelle mission concrète replace le rôle de pharmacien comme acteur de santé publique, proche de ses patients, en le définissant comme un pivot dans cette pathologie. L'extrapolation à d'autres pathologies est évidemment envisageable, notamment dans le cas des patients polymédicamentés. Ainsi, tout comme l'éducation thérapeutique définie dans la loi HPST, sa place comme « pharmacien correspondant » prend tout son sens.

2.1.3. Pharmacien correspondant

Cité dans l'article 5125-33-5.-I de la loi HPST, le pharmacien peut être désigné comme correspondant par le patient : *« En application de l'article L. 5125-1-1-A, le patient peut désigner un pharmacien d'officine correspondant, titulaire ou adjoint ou pharmacien gérant d'une pharmacie d'officine avec l'accord de ce pharmacien, pour mettre en œuvre un protocole prévu à l'article L. 4011-1 »*. Ce protocole *« portant sur un traitement chronique, le pharmacien d'officine désigné comme correspondant par le patient peut, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement le traitement concerné, ajuster au besoin sa posologie au vu du bilan de médication qu'il a effectué, selon un rythme et des modalités définis par le protocole »* [34].

Ainsi, au titre de pharmacien correspondant, il peut à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques ou ajuster au besoin leur posologie. Ainsi, on entend par missions du pharmacien correspondant, des ajustements de posologie, des renouvellements d'ordonnances, des suivis de protocole de traitements chroniques et des bilans de médication. Ce rôle renforce son positionnement dans le système de soins et la coordination entre médecin généraliste et pharmacien officinal. Le rapport de l'IGAS affirme que le but de cette mission est de diminuer le nombre de consultations chez le

médecin généraliste afin de pallier la diminution de la densité médicale de certaines zones. Ainsi, les patients peuvent obtenir leur traitement sans visite chez le médecin et sans rendez-vous chez le pharmacien, ce qui engendre un gain de temps considérable [1].

Néanmoins, de nouvelles contraintes auront des impacts sur l'organisation spatiale (confidentialité) et temporelle (réalisation d'un acte technique et administratif, et formation continue) de la pharmacie. De plus, ce transfert de tâche médecin/pharmacien heurte la corps médical. Enfin, le protocole de coopération médecin/pharmacien est une procédure lourde dans sa mise en œuvre avec un souci de validation par l'ARS. Et un problème de rémunération de l'acte officinal se pose [1].

Dans le cadre des Hospitalisations A Domicile (HAD) et des Médicalisations A Domicile (MAD), la coopération entre professionnels de santé implique la coopération de tous les acteurs autour du patient. Ainsi, à ce titre, un pharmacien peut devenir « correspondant », c'est-à-dire pivot s'assurant de la permanence des soins pour le patient et de sa prise en charge pluridisciplinaire en accord avec le médecin traitant. De plus, le mode de rémunération du portage pour les pharmaciens est en suspend même si la forfaitisation des soins coordonnés est de plus en plus débattue [35].

2.1.4. Le bilan de médication

Le protocole d'ETP peut prévoir des bilans de médication. Cette délégation du suivi d'un patient chronique du médecin vers le pharmacien est prévue dans l'article 38 de la loi HPST. Le bilan de médication comprend l'évaluation de l'observance et de la tolérance du traitement ainsi que tous les éléments prévus avec le médecin pour le suivi du protocole. Dans ce bilan, le pharmacien recense les effets iatrogènes et identifie les interactions avec d'autres traitements en cours dont il a connaissance. La prescription médicale rédigée dans le cadre du protocole précise les posologies minimales et maximales, la durée totale du traitement comprenant les renouvellements ainsi que la nature éventuelle des prestations à associer selon le produit prescrit. Le pharmacien mentionne le renouvellement de la prescription sur l'ordonnance. En cas d'ajustement de la posologie, il précise sur une feuille annexée à l'ordonnance datée et signée, et comportant le timbre de la pharmacie, le nom du médicament qui donne lieu à un ajustement de la posologie ainsi que la nouvelle posologie ou le nom du produit concerné associé éventuellement à une prestation, et en informe le médecin prescripteur [34].

Le but est évidemment d'adapter et d'optimiser la prescription en réduisant le nombre de visites chez le médecin. L'espace de confidentialité est, une nouvelle fois, nécessaire dans ce cadre. Pour cette mission, la variabilité de temps offert au patient reste un problème à gérer par le pharmacien. Ce bilan de médication, encouragé par l'IGAS, fait face au scepticisme des médecins qui perdent un certain monopole de la prescription. D'autre part, le pharmacien devra être attentif à un possible conflit d'intérêt: il pourrait être amené à prescrire et à délivrer à la fois [1].

2.1.5. Bilan

Cette loi HPST a une réelle ambition de revalorisation de la place du pharmacien dans le système de santé et le schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) en créant néanmoins de nouvelles contraintes. Il est redéfini comme un acteur de santé publique où son action peut-être envisagée à tous les degrés de prévention (figure 20).

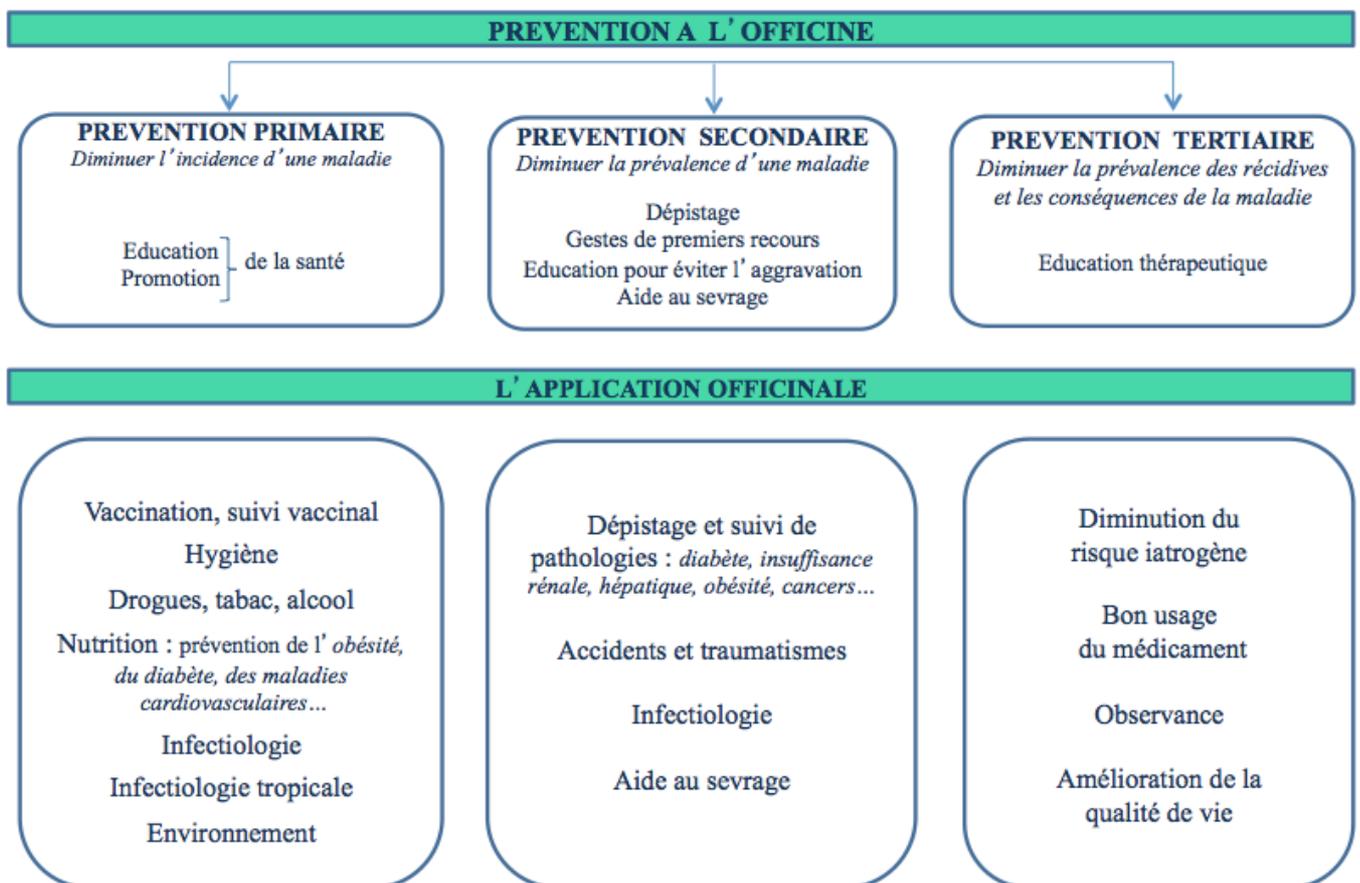


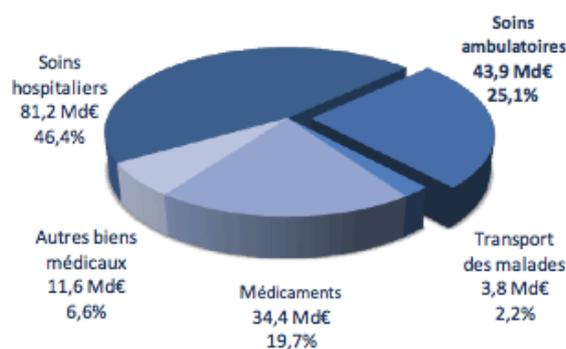
Figure 20 : Loi HPST : les différents niveaux de prévention à l'officine (d'après [1]).

2.2. Réforme de la biologie médicale

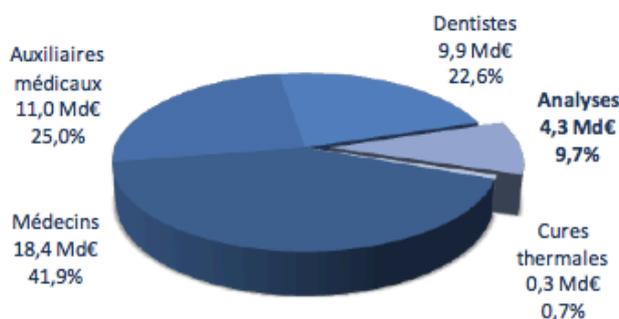
2.2.1. Situation de la biologie médicale

La biologie médicale constitue une étape essentielle du parcours de soins. Elle contribue largement à l'élaboration des diagnostics médicaux et permet ainsi une meilleure prise en charge des patients. La biologie est en ce sens un facteur d'efficacité dans le système de santé. En dépit de son rôle déterminant dans l'identification des pathologies, la dépense allouée à la biologie médicale de ville ne représente 1,8 % de la dépense courante de santé et contribue à 60 % des diagnostics. D'autre part, en 2010, la consommation d'examen a augmenté de 1,7 % [36]. La loi HPST et la loi de réforme de la biologie médicale s'intéressent également à ce secteur qui représente 2,5 % des dépenses totales de santé, c'est-à-dire environ 4 milliards d'euros (figure 21) [1, 37].

**Consommation de soins et de biens médicaux en 2010
(174,9 Md€)**



**Consommation de soins ambulatoires en 2010
(43,7 Md€)**



Source : Comptes de la santé

Figure 21 : Répartition de la consommation de la santé en France [36].

Jusqu'au mois de janvier 2010, la loi n°75-626 du 11 juillet 1975 organisait la Biologie Médicale en France. Les avancées scientifiques et les progrès techniques n'étaient plus en phase avec ce contexte réglementaire. Suite aux recommandations de l'IGAS en 2006 un rapport a été demandé par la ministre de la santé et des sports afin de formuler une réforme de la biologie médicale [38]. Ce rapport « Ballereau » tire les mêmes conclusions que l'IGAS. Effectivement, il y est rapporté que la structure des établissements de biologie médicale n'a pas suffisamment évolué pour y intégrer les avancées scientifiques et techniques. Il y est également question de la détention du capital, car ces structures sont non médicalisées et donc leur capital reste ouvert. Ainsi, le développement de la médicalisation de la discipline est cité dans ce rapport. Dès décembre 2010, la Cour de Justice de l'Union européenne a émis un arrêt en faveur de l'indépendance des biologistes dans la gestion de leurs activités [39].

Ces rapports et ce changement de réglementation ont engendré la réforme de la biologie médicale en France avec l'ordonnance du 13 janvier 2010 [37].

2.2.2. Réforme de la biologie médicale de 2010

L'ordonnance du 13 janvier 2010 reprend l'essentiel des recommandations « Ballereau ». En effet, les nouvelles dispositions visent à garantir un haut niveau de qualité dans tous les laboratoires et à rendre plus efficiente la pratique de la discipline. Les axes principaux sont les suivants [37].

2.2.2.1. Accréditation qualité

La première avancée en termes de qualité a été le guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Selon les différents rapports précédant l'ordonnance de janvier 2010, le GBEA serait insuffisant pour garantir la fiabilité de tous les laboratoires de biologie médicale. Ainsi, la réforme de la biologie médicale se caractérise par la mise en place de la norme NF EN ISO 15189 de tous les laboratoires privés et publics de biologie médicale avant le 30 octobre 2016. Cette accréditation spécifie les exigences de qualité et de compétences techniques des établissements de biologie médicale [37].

2.2.2.2. Unicité réglementaire

Cette réforme vise également à harmoniser le fonctionnement des laboratoires privés et publics, grâce à l'accréditation NF EN ISO 15189, afin d'en faciliter la coopération [37].

2.2.2.3. Médicalisation

Elle marque également le renforcement du rôle médical des biologistes. La coopération, entre ce professionnel et le médecin, est soutenue afin d'harmoniser la prise de décision pour

effectuer l'ensemble des examens biologiques les plus pertinents. Ainsi, les biologistes communiqueront l'interprétation des résultats au clinicien, en regard des éléments cliniques [37].

2.2.2.4. Regroupement de laboratoires

Selon cette réforme, la rationalisation et l'efficacité de la réalisation d'examen biologiques seraient permises par le regroupement des établissements de biologie médicale. En conséquence, une diminution des coûts unitaires et une solidité financière seraient engendrées. Par ailleurs, la médicalisation de la discipline suppose une proximité géographique avec le clinicien. La réforme fixe donc une répartition territoriale à l'activité de la biologie médicale [37].

2.2.3. Arrêté du 11 juin 2013

L'arrêté du 11 juin 2013 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, autorise, les pharmaciens d'officine à pratiquer trois tests de premiers recours dans un emplacement de confidentialité (annexe 3). Le premier permet un test capillaire d'évaluation de la glycémie, et les deux autres d'orientation diagnostique, des angines à streptocoque du groupe A et de la grippe. Une procédure d'assurance qualité, définie dans ce même arrêté, devra être mise en place et est présentée en annexe 4. Celle-ci comporte deux parties, permettant la traçabilité et la qualité de ces tests. Par ailleurs, cet arrêté définit l'utilisation de ces TROD par corps de métier [4].

Cette nouveauté ouvre évidemment le débat sur les modalités de réalisation de ce type de tests par le pharmacien d'officine tant en termes de zone de confidentialité, qu'en termes de rémunération ou de formation du pharmacien.

2.3. Rapport de l'IGAS de juin 2011

L'IGAS a été saisie à la suite d'une demande d'évolution du mode de rémunération des pharmaciens d'officine par le ministre du travail, de l'emploi, et de la santé. Veillant à ce que ses propositions ne génèrent aucun surcoût pour l'assurance maladie, le rapport de juin 2011 « Pharmacies d'officine : rémunération, missions et réseau » devait se pencher sur le sujet de mode de rémunération pour la délivrance des médicaments substituables, identifier des outils nécessaires à l'optimisation du réseau officinal et identifier les missions du pharmacien d'officine, définies par la loi HPST, dans le cadre du service public. Afin d'alimenter et d'analyser cette réflexion, une enquête, rapportée en annexe 5, a été confiée aux ARS et conduite par les pharmaciens inspecteurs de santé publique. Au total, 250 pharmacies, soit 1% de l'échantillon réel, ont été auditées et interrogées (tendance statistique). Dans cette partie, nous parlerons des nouveaux services de santé publique qui sont recommandés par l'IGAS, et que le pharmacien peut exercer au titre l'article 38 de la loi HPST ainsi que de l'évolution du mode de rémunération qu'entraîne ces nouvelles missions [1].

2.3.1. Nouvelles missions recommandées par le rapport

1.1.1.1. Problématique générale et justification de ces nouvelles missions

L'extension des missions du pharmacien d'officine n'est pas nouvelle, n'est pas propre à la France et repose sur des justifications culturelle, économique et structurelle. En effet, cette réflexion stratégique date des années 1990, au niveau international à travers l'émergence de la notion de « pharmaceutical care » [40].

Ces nouvelles missions revaloriseraient le rôle du pharmacien d'officine, dont l'image, au sein même du corps médical, est celle d'un « épicier » en France, ou d'un « shopkeeper » nullement membre d'une équipe de soins au Royaume-Uni [41]. Effectivement, les tâches commerciales et logistiques ne mobilisent pas les compétences propres du pharmacien et pourraient être accomplies par un autre professionnel. La réalisation des préparations magistrales, où les compétences du pharmacien sur le produit étaient nécessaires, ne représente qu'une fonction résiduelle. Enfin, le rôle de lien social n'est pas propre qu'au métier de pharmacien. Ainsi, la recherche d'un surcroît de légitimité pour la profession et de reconnaissance par les autres professionnels de santé pourrait passer par de nouvelles missions reconsidérant l'acteur de santé [1].

Par ailleurs, la désertification médicale et le manque de temps qui en est corrélé, ainsi que le regroupement des laboratoires de biologie médicale crée de grosses lacunes territoriales.

L'accès aux soins peut être difficile dans certaines zones. Or, le pharmacien est un professionnel de santé de proximité offrant un accès aisé à des soins de premier et second recours [23] Les nouvelles missions recommandées par l'IGAS n'entrent pas dans une réflexion de remplacement des autres professionnels de santé, mais plutôt dans un rôle supplétif à ces corps de métier, comme le propose la figure 22.

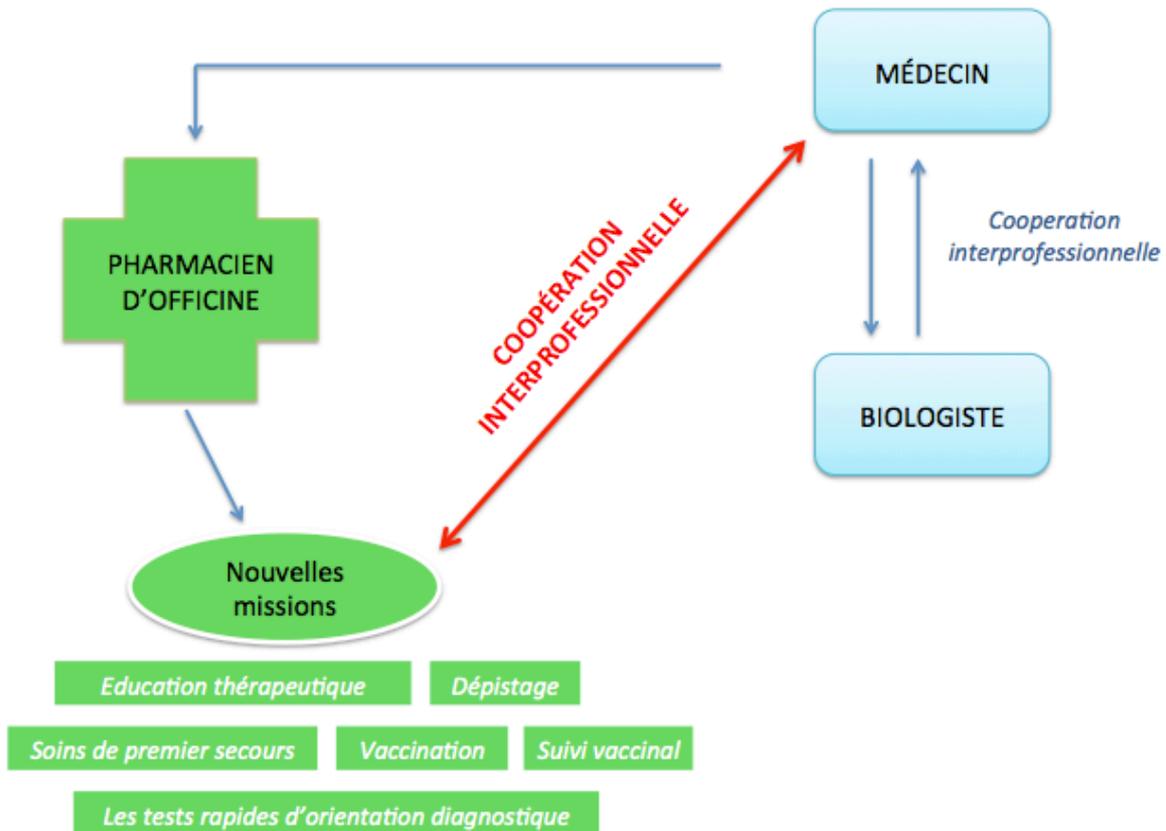


Figure 22 : Les nouvelles missions du pharmacien d'officine dans le système de soins (d'après [1]).

La réalisation d'actes pharmaceutiques et de soins de premier recours doit être ancrée dans une forte coopération interprofessionnelle avec les autres professionnels de santé. Cette revalorisation de son rôle ne doit pas être considérée comme une dévalorisation, une banalisation et une désacralisation de l'acte médical, mais doit être inscrite dans une collaboration en vue d'apporter le meilleur accès aux soins possible en termes de temps et de compétences afin de faire entrer le patient dans le système de soin le plus optimal. Ceci relève donc de l'obligation de moyen médical et repose sur « l'obligation de délivrer des soins consciencieux, diligents, conformes aux données acquises de la science médicale » définie

dans l'article 32 du Code de Déontologie Médicale et l'article 1142-1 du CSP [42] et sur la « démocratie sanitaire » de la loi du 4 mars 2002 [3].

Enfin, les difficultés économiques des officines ne doivent pas être à l'origine de nouvelles missions. Elles peuvent être envisagées seulement si les pharmaciens d'officine sont les mieux à même de les fournir de manière efficiente, et si elles sont bénéfiques en termes de santé publique. Les nouveaux services ne peuvent présenter qu'un apport limité aux ressources des officines par rapport à l'activité de dispensation. Néanmoins, une réévaluation de la rémunération des officines est envisagée, avec des bases fixes pour ce type de mission permettant potentiellement un apport économique ciblé de l'officine, mais certainement un gain collectif en termes d'économie de santé [1].

2.3.1.1. Le suivi vaccinal et la vaccination à l'officine

Sur le territoire français, on estime que la couverture vaccinale est toujours insuffisante du fait de facteurs multiples et complexes. L'engorgement dans les cabinets des médecins, la méfiance ou la méconnaissance des vaccins par les patients, les oublis des rappels, engendrent une mauvaise observance de la vaccination [43]. Cette dernière, traditionnellement gérée par les médecins et les centres de santé, est également autorisée pour les infirmiers depuis 2004 et les sages-femmes, pour certains vaccins [44].

L'intérêt de donner cette mission au pharmacien d'officine a été relevé à plusieurs reprises. Effectivement, l'Académie nationale de Pharmacie a rédigé un rapport dans lequel elle se montre favorable à cette proposition [45]. De surcroît, dans le journal de l'Ordre national des pharmaciens, en juillet 2013, le Pr Daniel Floret, président du Comité Technique de Vaccination (CTV), a estimé vouloir «sortir des querelles corporatistes et étendre le champ des professionnels habilités à pratiquer les injections. La vaccination à l'officine est une des manières de simplifier le parcours vaccinal du patient» [46].

Enfin, accueillant entre trois à quatre millions de patients par jour, les pharmaciens pourraient vérifier leur statut vaccinal et leur délivrer un conseil de « suivi vaccinal ». La profession accueillerait positivement à 92,74 % la mission de suivi vaccinal et 67,74 % la potentielle réalisation d'injections moyennant rémunération et formation [1]. Par conséquent, l'IGAS recommande que le pharmacien puisse organiser le suivi vaccinal et réaliser l'acte vaccinal sur prescription à condition qu'il soit spécifiquement formé et sous réserve d'une étude préalable. Enfin, la possibilité pour le pharmacien de pratiquer de sa propre initiative les rappels chez le patient adulte est à étudier [1].

2.3.1.2. Les soins de premier secours

Par sa situation de proximité, l'officine offre un espace privilégié d'accueil de premiers secours pour le grand public : piquûres d'insecte, « bobologie », traumatologie musculaire, retrait de points de sutures ... Les pharmaciens les conseillent ou portent des soins légers si nécessaire, et les cas échéants les orientent vers un médecin généraliste ou un service d'urgences. Aujourd'hui gratuites, la question de rémunération de ces prestations est soulevée mais semble évidemment complexe, les situations devant être prises au cas par cas. Un honoraire de soins de premiers secours serait difficile à définir [1].

Devant intervenir dans la chaîne de secours, le pharmacien doit être capable d'agir avec efficacité face à l'urgence en identifiant les signes de détresse, en transmettant l'alerte et en réalisant des gestes de premiers secours (Position latérale de Sécurité, massage cardiaque, utilisation d'un défibrillateur). Les 21 600 officines peuvent constituer un poste de premier secours permanent seulement si le pharmacien et toute son équipe sont formés à ce type d'exercice [47].

2.3.1.3. Les actions de dépistage

Par souci de simplicité, le terme dépistage est utilisé notamment par l'IGAS. Il n'en reste pas moins que les tests utilisés seront à but d'orientation diagnostique et de relai par un médecin puisque le pharmacien doit s'abstenir de formuler des diagnostics [48, 49].

Dans le cadre de certaines pathologies, des campagnes de dépistage sont organisées dans le réseau officinal. Ainsi, en 2008, dans la région des pays de la Loire, des pharmaciens volontaires et formés ont participé à une campagne de dépistage officinal du diabète. Au total, 943 personnes ont été dépistées par utilisation de TROD et orientées vers leurs généralistes [1]. Par ailleurs, en 2011, le Collectif National des Groupements de Pharmaciens d'Officine (CNGPO) a lancé un dépistage de cinq facteurs de risques cardiovasculaires à l'officine. Les pharmaciens participants sont formés et proposent à leurs patients de 35 ans et plus le dépistage de cinq facteurs de risque cardiovasculaire : IMC, tabagisme, hypertension, cholestérolémie et glycémie. Cet entretien s'accompagne d'une remise d'un coffret santé constitué d'un carnet de dépistage et d'un CD-Rom d'éducation à la prévention ; l'entretien pharmaceutique et le coffret étant vendus 18 euros. A l'issue, si l'un des facteurs est détecté, le pharmacien oriente le patient vers son médecin généraliste [50].

La profession accueillerait très bien cette mission puisque plus de 95 % souhaiteraient réaliser ces actions. L'IGAS propose de réaliser une étude pour déterminer, par pathologie, si un protocole de dépistage en officine peut être élaboré garantissant de bonnes sensibilités,

spécificité, VPN et VPP de la campagne et si ce dépistage permet effectivement de repérer des malades qui s'ignorent avec un gain, en termes de santé publique et économiques pour la collectivité [1].

2.3.1.4. Les tests rapides d'orientation diagnostique

L'IGAS propose de nommer le test de dépistage des angines streptococciques « test de dépistage rapide ». Nous préférons « test rapide d'orientation diagnostique » ou TROD, rappelant que ces tests sont à but d'orientation diagnostique et de relai par un médecin [48, 49].

Les TROD des angines streptococciques sont actuellement fournis gratuitement aux médecins par les caisses primaires d'assurance maladie (sa valeur unitaire étant d'un euro) dans le cadre de la politique de réduction de la consommation d'antibiotiques. Réalisé au début de l'examen clinique, le test dure sept minutes. Ce temps représente un frein à son utilisation médicale. Ainsi, afin de accroître sa réalisation, l'IGAS recommande l'utilisation de ces TROD devant des signes évocateurs d'une angine, à l'officine [1].

L'arrêté du 11 juin 2013 paru au Journal Officiel du 15 juin 2013 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, autorise, les pharmaciens d'officine à pratiquer trois tests de premiers recours dans un emplacement de confidentialité et notamment le TROD des angines streptococcique [4].

Néanmoins, des problèmes de formation, de confidentialité et de temps sont avancés. La rémunération de ce TROD est envisagée et étudiée dans la prochaine partie.

2.3.2. Evolution de la rémunération officinale

La conjoncture économique et la redéfinition des missions du pharmacien ont pour conséquence une volonté de rénovation du mode de gouvernance économique et de la rémunération de l'officine, qui s'avère nécessaire selon l'IGAS [1]. En s'appuyant sur les nouvelles missions et de leur rémunération en Europe et en Amérique du nord, l'Inspection tente de fournir une réflexion sur les modes de rémunération des nouveaux rôles du pharmacien en France, et notamment pour les TROD.

2.3.2.1. Mode de rémunération actuel

2.3.2.1.1. En Europe

Les modalités de rémunération des pharmaciens, en Europe, se sont orientées vers des forfaits ou des rémunérations à l'acte comme nous le montrent les exemples de la Belgique, de la Suisse et de l'Angleterre.

2.3.2.1.1.1. En Belgique

Depuis 2010, les modalités de rémunération des pharmacies ont évolué dans le but de « lier les bonnes pratiques pharmaceutiques à une rétribution juste et équitable des services rendus » [51]. Avant cet arrêté, la marge de délivrance du pharmacien était en lien avec le prix du médicament. Cette réforme a permis de décomposer la rémunération en une marge économique qui reste liée au prix ex-usine du médicament et qui doit couvrir les charges inhérentes à l'activité économique du pharmacien et en honoraires qui constituent la rémunération des soins pharmaceutiques de base et spécifiques, et qui sont des montants fixes. Cette situation est décrite dans le tableau III.

Prix ex-usine	Marge économique
≥ 60 €	6,04 %
> 60 €	3,62 € + (2 % du prix ex-usine – 60 €)

Table III : Décomposition de la marge économique liée au prix en 2010 en Belgique [51].

Sont ajoutés ces modalités de rémunération, un honoraire de base par délivrance, qui s'élève à 3,94 euros par conditionnement et des honoraires pour des soins pharmaceutiques spécifiques. Ainsi, l'accompagnement de la première délivrance sera rémunérée 500 euros par an et pharmacie pour un nombre limité de classes thérapeutiques, l'exécution d'une prescription sous dénomination commune internationale à 1,21 euros par délivrance et l'exécution d'une délivrance d'un médicament donnant lieu à l'application du tiers-payant à 1,21 euros par délivrance [51].

2.3.2.1.1.2. En Suisse

Le système helvétique tend également à limiter l'évolution de la marge des pharmaciens d'officine depuis juillet 2001. A cette date a été approuvée une nouvelle convention tarifaire, nommée « rémunération basée sur les prestations », conclue entre la Société suisse des pharmaciens et l'organisation faîtière des assureurs-maladie. La rémunération du pharmacien est, désormais, fonction des prestations fournies par les pharmaciens lors de la délivrance des

médicaments [52]. Chaque acte est affecté d'un nombre de points, la somme permettant d'obtenir une rémunération présentée dans le tableau IV.

Typologie d'acte pharmaceutique	Points rétribués
Validation d'une ordonnance	4 points par ligne de prescription
Validation des traitements	3 points
Service d'urgence	16 points
Prise sous surveillance du pharmacien	10 points
Remise fractionnée pour prise ambulatoire	5 points
Substitution par un générique	20 points
Dispensation sous forme de « semainier »	20 points
Entretien de la polymédication	45 points

Table IV : Rémunération des actes pharmaceutiques en Suisse [52].

D'autres actes sont spécifiquement rémunérés, et ne dépendent pas de ce système. La dispensation de la méthadone est, par exemple, rémunérée de 100 à 310 francs suisses [52].

Ce sont les médicaments soumis à ordonnance qui représentent la plus grande part du chiffre d'affaires global, soit 81,7 % ou 4,15 milliards de francs. Les médicaments *over the counter* (OTC) peuvent être obtenus sans ordonnance dans les pharmacies, les drogueries, les cabinets médicaux ou les hôpitaux. Le marché des médicaments vendus sans ordonnance a représenté en 2011 7,3 millions de francs, soit 14,3 % du chiffre d'affaires global des médicaments en Suisse. Le chiffre d'affaires des médicaments OTC a légèrement diminué en 2012 (-0,4 %) par rapport à l'année précédente [52].

2.3.2.1.1.3. En Angleterre

L'Angleterre est l'un des pays européens qui présente le plus de groupes de chaînes de pharmacie, après la libéralisation du marché. Avec plus de 2 500 pharmacies sur le territoire,

Boots est le leader, suivi de Numark et sa chaîne de pharmacies indépendantes [53]. Néanmoins, toutes les officines doivent être placées sous l'autorité d'un pharmacien. En 2005, un contrat cadre a été négocié entre le NHS et le Pharmaceutical Services Negotiating Committee (PSNC) précédé par des rapports ministériels de la santé britannique où la valorisation des compétences des pharmaciens était exprimée [54, 55]. Ce cadre contractuel redéfinit les services officinaux essentiels, le service majeur restant évidemment la dispensation de médicaments. Dans les nouvelles missions essentielles, la prescription renouvelable ou « repeat prescribing », notamment dans le cadre des pathologies chroniques, est retrouvée. En effet, le médecin prescrit une ordonnance contenant plusieurs feuillets ; le pharmacien peut alors renouveler la dispensation après un bilan avec le patient [55]. La revue de médication ou « medicines use review » fait également partie de ces services majeurs qui correspond en quelque sorte au système de bilan de médication français. Dans ce contrat est offert également le droit de prescription au pharmacien : il devient alors un prescripteur complémentaire ou indépendant après une formation spécifique [56].

La rémunération des pharmaciens, que ce soit partir des honoraires, des allocations et des marges sur le médicament, s'organise essentiellement autour de l'ordonnance. Les ressources officinales sont ainsi issues, à 95 % de rémunérations provenant du contrat général avec le NHS, de 1 % avec des contrats particuliers. Ce système ne laisse aucune place à la marge commerciale. Ainsi, l'économie des officines est indépendante de l'économie du médicament. De plus, il existe un dispositif organisé de pilotage de l'économie des officines fondé sur des négociations entre le NHS et les représentants des officines. En bref, la rémunération, s'effectue selon le nombre d'ordonnances délivrées [54] :

- de 1,17 £ pour 1000 ordonnances, avec une croissance à 2,60 £ pour 2000 ordonnances, l'allocation d'établissement étant versée à partir de ces 2000 ordonnances,
- de 2,60 £ pour 2200 ordonnances à 1,90 £ pour 12000 ordonnances. Certaines allocations sont forfaitaires et sont indépendantes du nombre de produits dispensés.

A titre informatif, une pharmacie anglaise traite en moyenne 6 300 ordonnances par mois [57].

2.3.2.1.2. *En Amérique du nord*

2.3.2.1.2.1. *Aux Etats-Unis*

Le modèle européen s'oppose au modèle des Etats-Unis où les marges comme les prix des médicaments sont libres et soumis à la concurrence [58]. Avec plus de 156 000 pharmaciens d'officine, le modèle officinal américain repose sur la libéralisation du capital pharmaceutique qui a engendré la naissance de chaînes officinales. Suite à plusieurs mouvements de fusion-acquisition, trois grands chaînes dominant avec CVS en leader, Walgreens et Rite Aid. Différentes activités sont intégrées en plus de son coeur et corps de métier, la délivrance, comme la vente par correspondance de médicaments, les «walk-in clinics» qui sont des centres de santé «low cost» permettant de soigner les petites urgences médicales et de réaliser des vaccins... Ainsi, l'exercice officinal ne se cantonne plus qu'à l'ordonnance, et permettent de différencier des typologies de « centres officinaux » avec des « chain drug stores » qui sont des chaînes de pharmacies classiques, des pharmacies appartenant à des « Supermarkets » comme Safeway ou Wal-Mart, des pharmacies appartenant à une enseigne de Mass Merchant, c'est-à-dire intégrées à des magasins discount et les pharmacies indépendantes [59]. Par ailleurs, le système de rémunération des pharmacies en vigueur aux Etats-Unis suit un modèle de capitation où des contrats de budget alloués couvrent les frais et les charges de l'officine [60].

2.3.2.1.2.2. *Au Canada*

Pays avant-gardiste de la pharmacie clinique, le Canada possède deux types de juridiction concernant la profession officinale. En effet, l'exercice professionnel est de juridiction provinciale et le médicament, de juridiction fédérale [61]. Le projet de loi 41, modifiant la Loi sur la pharmacie du 22 novembre 2011, est entrée en vigueur par décret du gouvernement le 3 septembre 2013. Depuis cette date, le pharmacien peut exercer de nouvelles activités professionnels. Il pourra notamment prolonger une ordonnance, prescrire des médicaments lorsqu'aucun diagnostic n'est requis, **prescrire et interpréter des analyses de laboratoire**. Après avoir reçu une formation « réglementaire », le pharmacien d'officine pourra ajuster une ordonnance, substituer un médicament en cas de rupture d'approvisionnement et prescrire des médicaments pour certaines conditions mineures lorsque le diagnostic et le traitement sont connus. Enfin, un pharmacien pourra administrer un médicament afin d'en démontrer les modalités d'usage [62].

Ces nouvelles missions ont engendré une évolution parallèle de la rémunération des pharmaciens. Les actes rémunérés comprennent la dispensation de l'ordonnance et son refus

de dispensation, et tous les actes cités ci-dessus. Par ailleurs, il existe un contrôle strict du prix et du remboursement du médicament au niveau provincial, ce qui a pour conséquence une diminution grandissante des marges du pharmacien [63].

2.3.2.2. Nouvelles modalités de rémunération envisagées en France

Les nouvelles missions qui lui sont accordées nécessitent une variabilité de temps, de coût, de manutention et de travail. La mission de l'IGAS s'est penchée sur cette problématique d'une évolution de la rémunération pour ces nouvelles missions [1].

La « médicalisation » de la profession, signifiant ici une convergence vers un rôle de santé, est ressentie chez nos voisins européens et même outre-Atlantique depuis une dizaine d'années. Ces mêmes pays ont d'ores et déjà changé leur mode de rémunération. Ainsi, la Belgique rémunère ses officines avec une marge de 20 % et un honoraire de dispensation de 80 %, la Suisse a mis en place un système de « points » économiques, le Canada prône l'acte pharmaceutique et la dispensation pharmaceutique tout en conservant une marge. Le rapport de l'IGAS a discuté l'adaptabilité et la faisabilité de ces modèles en France, et a réfléchi à un mode de rémunération « idéal ». Celui-ci est très difficile à trouver au vue de la complexité du travail des pharmaciens et de leur représentation socio-économique. En effet, un mode de rémunération façonne l'image d'une profession. De ce point de vue, la marge commerciale qui permet, en partie, la rémunération des officines françaises, projette une représentation commerçante du pharmacien. De surcroît, dès qu'un pharmacien a un intérêt à délivrer tel ou tel médicament à cause d'une marge, il entre théoriquement dans un conflit d'intérêts, ce qui est déontologiquement incorrect [1].

2.3.2.2.1. *Honoraire de dispensation et d'acte pharmaceutique*

L'IGAS recommande de « faire évoluer la rémunération de la dispensation, en concertation avec la profession vers un honoraire de dispensation combinant trois paramètres (ordonnance, ligne, médicaments particuliers) », honoraire qui permettrait d'aligner la rémunération des pharmaciens comme les autres professionnels de santé [1]. L'arrêté du 24 juin 2013 fait suite à cette volonté de changement de mode de rémunération, dans le cadre de suivi des patients traités par AVK. La base de rémunération est fixée à 40 euros par patient accompagné, à raison de deux entretiens pharmaceutiques dans une période d'un an [31].

D'autre part, la mission recommande également la levée du plafond de 17 % sur les génériques qui permettrait une augmentation de l'incitation des pharmaciens à substituer, un potentiel gain pour l'officine qui pourrait aussi profiter à la collectivité. Les modalités de mise en place de ces rémunérations sont également en cours d'analyse [1].

2.3.2.2.2. Rémunération des nouvelles missions

Le paiement à l'acte serait retenu pour la rémunération des nouvelles missions évoquées dans le rapport de l'IGAS. Celui-ci serait basé sur la calibration à partir du temps nécessaire pour réaliser le service et les coûts éventuels qui lui sont associés. Cette approche est, une nouvelle fois, par les compétences et le temps demandé. Ainsi, la capitation, engageant la responsabilité totale du pharmacien, n'a, elle, pas été retenue. Par ailleurs, l'IGAS suggère que ces services soient pris en charge par l'assurance maladie avec un ticket modérateur qui aurait vocation à être assumé par les complémentaires [1].

En bref, dans le cadre d'utilisation des TROD à l'officine, l'IGAS prévoit une rémunération de conseil pharmaceutique et d'orientation diagnostique, du temps fourni pour ce conseil, et une rémunération pour le patient par l'assurance maladie [1]. L'hypothèse serait donc la suivante depuis l'arrêté du 11 juin 2013 : un patient présentant un tableau clinique typique d'une angine, se présentant au comptoir, pourrait recevoir dans une zone de confidentialité, à condition d'une formation du professionnel l'accueillant, grâce à un TROD et à l'interprétation de ce professionnel, une orientation diagnostique. Dans le cas où cette angine est bactérienne, le patient serait orienté vers son médecin afin qu'il reçoive une antibiothérapie. *A contrario*, si l'interprétation du test suggère une angine virale, alors le pharmacien pourrait délivrer et conseiller le patient, sans l'orienter vers un médecin. Enfin, le professionnel exécutant ce nouveau service serait rémunéré sur une base d'un acte et le patient, potentiellement par le biais de sa carte vitale, serait remboursé. Le ticket modérateur resterait à sa charge ou à la charge de son organisme de complémentaire santé.

3. Conclusion

Du fait de sa répartition harmonieuse sur le territoire et de la facilité d'accès à des conseils, le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité. Confronté à des problèmes économiques s'aggravant avec une diminution de son chiffre d'affaires, de son volume de vente et de ses marges, les pouvoirs publics tentent d'instaurer des réformes de santé et des pratiques pharmaceutiques. La loi HPST répond à plusieurs besoins de santé publique. En effet, elle vise à éliminer les déserts médicaux, améliorer la prise en charge du patient, revaloriser la coordination des soins et à offrir de nouvelles missions de santé.

Ainsi, l'exercice pharmaceutique s'éloigne de son objectif initial de dispensation de médicaments pour s'orienter vers une approche plus globale centrée sur les soins aux patients. Le rôle du pharmacien d'officine tend donc à s'élargir dans ce domaine avec la vaccination et les tests rapides d'orientation diagnostique. Paru au Journal Officiel du 15 juin 2013, l'arrêté du 11 juin 2013 accorde de nouvelles prérogatives dans ce secteur aux pharmaciens d'officine. Il autorise en effet la réalisation de trois tests biologiques dans un espace de confidentialité : le test d'évaluation de la glycémie, d'orientation diagnostic oro-pharyngé des angines bactériennes et naso-pharyngé dans le cadre de la grippe.

Acteur de santé publique, le pharmacien a donc une place privilégiée à jouer dans ces nouvelles missions et notamment dans les TROD qui pourraient être intégrés à la pharmacie d'officine en tant qu'outils de conseil et suivi thérapeutique.

PARTIE II

SITUATION ACTUELLE DES TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

L'utilisation des dispositifs médicaux (DM), et notamment des dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMDIV), est en croissance constante en raison des progrès technologiques des concepteurs qui mettent à disposition des produits de plus en plus sophistiqués. En effet, grâce à l'évolution des biotechnologies et des procédés de miniaturisation, l'explosion de l'utilisation des tests rapides a été permise dans le domaine du diagnostic médical au cours de ces dernières décennies. Ces tests reposent sur des méthodes immunologiques, chimiques et biochimiques et présentent de nombreux avantages par rapport aux tests classiques, notamment la rapidité d'obtention d'un résultat fiable et la délocalisation de l'analyse [64]. De par ces compétences, les tests rapides d'orientation diagnostique sont devenus des tests de choix autant en routine que dans l'urgence ainsi que dans les soins de premier recours. Permettant en quelques minutes de présumer d'un état physiologique ou physiopathologique voire d'identifier un agent pathogène, les TROD sont utilisés dans des domaines divers et variés allant du test de grossesse au suivi thérapeutique de biomarqueurs en passant par la détection du VIH. Leur utilisation ambulatoire ouvre de nouvelles perspectives qui sont très motivantes en termes de santé publique et d'économie de santé [65].

D'ailleurs, de ce point de vue, les TROD dans le cadre de la prévention représentent un marché séduisant de la santé puisqu'ils touchent l'ensemble de la population. Actuellement, l'intérêt de ces tests est ainsi porté vers l'efficacité des soins de premier recours et l'entrée facilitée dans le système de prise en charge. Evoqués dans les recommandations de l'IGAS et autorisés par l'arrêté du 11 juin 2013 à d'autres professionnels, les TROD pourraient à terme modifier l'organisation des soins de premiers recours [4]. Ainsi, l'enjeu actuel des TROD est triple : éviter la sous- ou sus-observance et leurs risques de complications, les traitements inappropriés et leurs coûts inhérents [65].

Dans cette partie, nous expliciterons les caractéristiques de ces tests et définirons leur place dans le marché de la santé ainsi que leur réglementation. Nous évoquerons ensuite ceux qui existent d'ores et déjà à l'officine en France, et dans les pays développés.

Nota bene : les TROD utilisés dans les pays en voie de développement ne seront pas développés dans cette thèse, bien que leur intérêt dans le cadre de la prise en charge d'urgence diagnostique soit grandissant.

1. Présentation générale des TROD

1.1. Définition

1.1.1. Historique

Le concept de diagnostic rapide n'est pas récent, l'exemple du diabète l'illustre bien. En effet, cette pathologie a été associée dès sa découverte à la présence de sucre dans les urines. Ainsi, les Hindous parlaient de l'urine de miel qui attirait les fourmis, les Chinois de l'urine sucrée qui attirait les chiens. Cette stratégie observationnelle à but diagnostique est encore utilisée dans certaines médecines traditionnelles où le malade urine à côté d'une fourmilière : si les fourmis sont attirées, alors le diabète sucré est confirmé. Au XVII^{ème} siècle, le docteur Thomas Willis, médecin personnel du roi Charles II d'Angleterre, décrit que l'urine diabétique était « merveilleusement sucrée comme si elle était imprégnée de miel ou de sucre » et apporta le terme de « diabète mellitus » à l'opposé du diabète salé [66]. Malgré ces exemples, l'utilisation technique de ces analyses dans le domaine du diagnostic médical est bien plus tardive. Bayer, à l'époque Ames Laboratories, ne développe que dans les années 1940 le premier test simple d'emploi pour la détection du glucose urinaire, le Clinitest® [67].

Depuis l'apparition de nouvelles technologies, ce principe d'analyse connaît une explosion en particulier dans les domaines de la biochimie et de l'immunologie. Un diabétique peut aujourd'hui surveiller sa glycémie en ambulatoire par une simple piqûre au bout du doigt, une grossesse peut être découverte chez soi, une pollakiurie peut montrer une infection urinaire chez le médecin généraliste grâce à l'utilisation des TROD [68]. Bien que présentant de nombreux avantages, ces TROD suscitent la réticence de nombreux biologistes et cliniciens qui craignent un mésusage, une sur-utilisation ou un diagnostic incorrect du personnel non spécialisé ou du patient lui-même [65].

1.1.2. Définition par les autorités compétentes

1.1.2.1. Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

D'après l'article L.5221-1 du Code de Santé la Publique issu de l'ordonnance de transposition n°2001-198 de la directive 98/79/CE du 1^{er} Mars 2001), « *constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures*

thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels » [69]. Ces DIV permettent donc la prévention, la confirmation fiable et précoce du diagnostic d'une maladie et le suivi et la prise en charge du traitement [70].

1.1.2.2. Tests de diagnostic rapide

Les tests rapides sont des DMDIV considérés comme des tests analytiques : ils ne représentent pas un type d'examen en particulier mais plutôt un ensemble de situations analytiques répondant à certaines conditions essentielles, différentes selon les pays. Les critères, décrits par le *College of American Pathologists* relèvent d'une réalisation rapide au sein et en dehors du laboratoire, d'une obtention précoce des résultats, et d'une utilisation simple sans interférence sur la qualité du résultat [71].

Les tests de diagnostic rapide sont également appelés TROD pour tests rapides d'orientation diagnostic, PST pour *patient self-testing* (ou *home testing*) réalisés par le patient lui-même, POL pour *physician office labs* ou *doctor's tests* réalisés par le médecin, POCT pour *point of care testing* qui sont prescrits au sein d'une institution médicale mais peuvent être réalisés en dehors du laboratoire. D'autres dénominations anglo-saxonnes sont également utilisées telles que *bedside testing, near-patient testing, physician's office testing, decentralized testing* [68].

En France, on distingue les tests rapides réalisés par le patient des tests rapides réalisés par le médecin et en unité de soin (notion de biologie délocalisée), sous la responsabilité du biologiste, et, enfin, des tests effectués dans les laboratoires de biologie médicale, sous la même responsabilité du biologiste [72].

1.1.2.3. Caractéristiques générales des tests de diagnostic rapide

Les critères des TROD sont définis par le *College of American Pathologists* et relèvent d'une réalisation rapide au sein et en dehors du laboratoire, d'une obtention précoce des résultats, et d'une utilisation simple sans interférence sur la qualité du résultat [71].

1.1.2.3.1. Rapidité

Les trois phases analytiques sont réduites. La durée de la première qui est pré-analytique et qui résulte du prélèvement de l'échantillon sur le patient, est particulièrement diminuée puisque l'on évite tout transport vers le laboratoire. La seconde, analytique, est réalisée sans intervention particulière sur l'échantillon. Enfin, la phase d'interprétation ou post-analytique, est aisée. En effet, la lecture des résultats est également aisée ainsi que la transmission de l'information au clinicien. Le TTAT ou *therapeutic turn-around time*, correspondant au temps entre la prescription du test par le médecin et le rendu des résultats est ainsi diminué. La

décision thérapeutique peut alors être prise plus rapidement (figure 23) ce qui devrait améliorer le pronostic et entraîner une réduction du coût correspondant à une hospitalisation prolongée [73], [68].

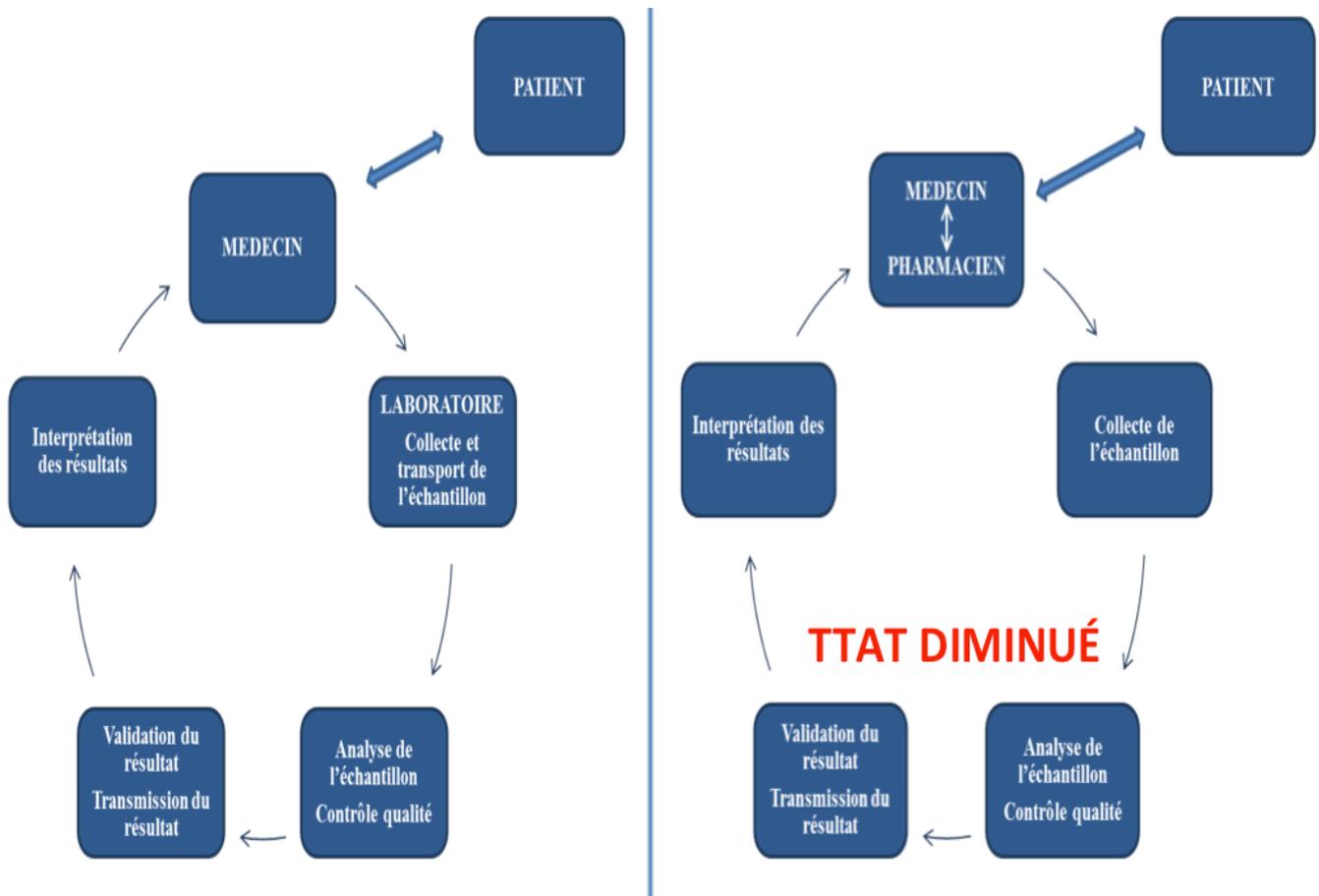


Figure 23 : Comparaison des étapes du diagnostic lors d'une démarche classique (à gauche) et dans le cadre des tests rapides (à droite) [68].

1.1.2.3.2. *Simplicité*

Consistant seulement à déposer un prélèvement de qualité sur la zone d'absorption, le test en lui-même est très simple pour l'opérateur. Sa lecture est également facile ce qui le rend accessible à différents professionnels de santé, notamment le pharmacien [68].

1.1.2.3.3. *Délocalisation des tests*

Les *doctor's tests* tout comme les *home tests* peuvent être effectués hors du laboratoire d'analyse et sans contrôle d'un biologiste. Pour exemple, le TROD de l'angine streptococcique existe déjà chez les médecins généralistes et évite une analyse bactériologique au laboratoire. Les patients peuvent également réaliser les tests chez eux : le test de glycémie

en est l'exemple plus connu. L'autre avantage des « home tests » peut-être la discrétion du diagnostic notamment dans le cas de maladies sexuellement transmissibles.

Cette délocalisation apporte donc plusieurs grands avantages. En effet, le circuit du laboratoire d'analyse est court-circuité ce qui diminue considérablement le TTAT (figure 23). Les TROD permettent donc un gain de temps et à un gain économique que ce soit hospitalier ou analytique.

1.1.2.3.4. *Limites des tests rapides*

Les limites des tests sont à connaître par l'opérateur afin qu'ils puissent pondérer les résultats et en tirer une meilleure interprétation. Celles-ci peuvent relever d'éléments environnementaux tels que la qualité du prélèvement de l'échantillon qui doit s'effectuer dans des conditions optimales et par un personnel formé. Par ailleurs, les limites peuvent être dues à des circonstances ou des éléments intrinsèques aux tests. Des réactions croisées ou des interactions avec les réactifs sont à prévoir et à analyser puisqu'elles sont responsables de faux positifs ou faux négatifs. Enfin, l'interprétation est primordiale dans ces tests et devra être effectuée par des opérateurs formés [68].

1.1.3. Marché des DMDIV

Les dispositifs de diagnostic *in vitro* représentent un enjeu économique considérable avec un marché mondial en pleine expansion et sans faille depuis une dizaine d'années [24].

1.1.3.1. Marché mondial des DMDIV

En 2010, le marché mondial du DMDIV est estimé à 30 milliards d'euros. Ce secteur est très concentré avec huit industries leaders sur ce marché qui représentent 80 % du marché mondial. Il s'agit, dans l'ordre de CA, de Roche Diagnostics, Abbott, Johnson & Johnson, Bayer Diagnostics, Beckman Coulter, Dade Behring, Becton Dickinson et de bioMérieux. Le chiffre d'affaires de l'ensemble des pays européens s'est élevé en 2010 à 10.5 milliards d'euros avec une progression de 1.5 % par rapport à 2009 [24]. La répartition du CA mondial du DMDIV est présentée figure 24.

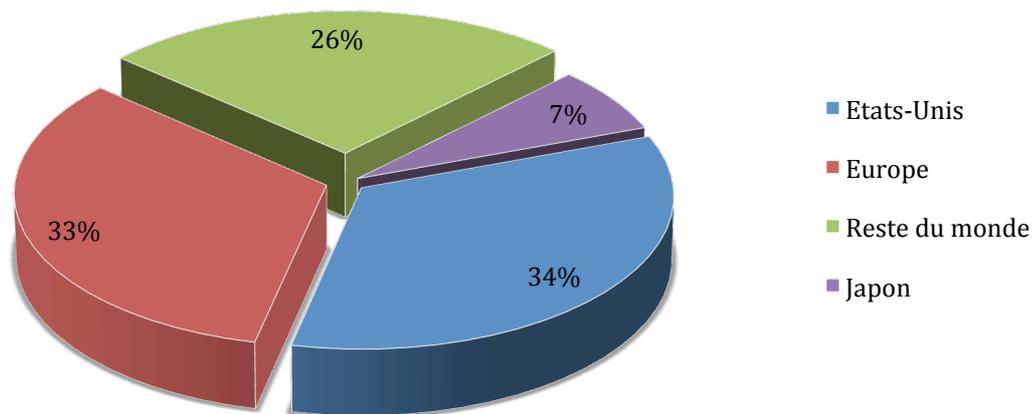


Figure 24 : Répartition du chiffre d'affaires mondial du DIV [24].

Au sein de ce marché, les tests rapides occupent une place croissante. Celle-ci est d'ailleurs plus rapide que pour celle des tests classiques (figure 25).

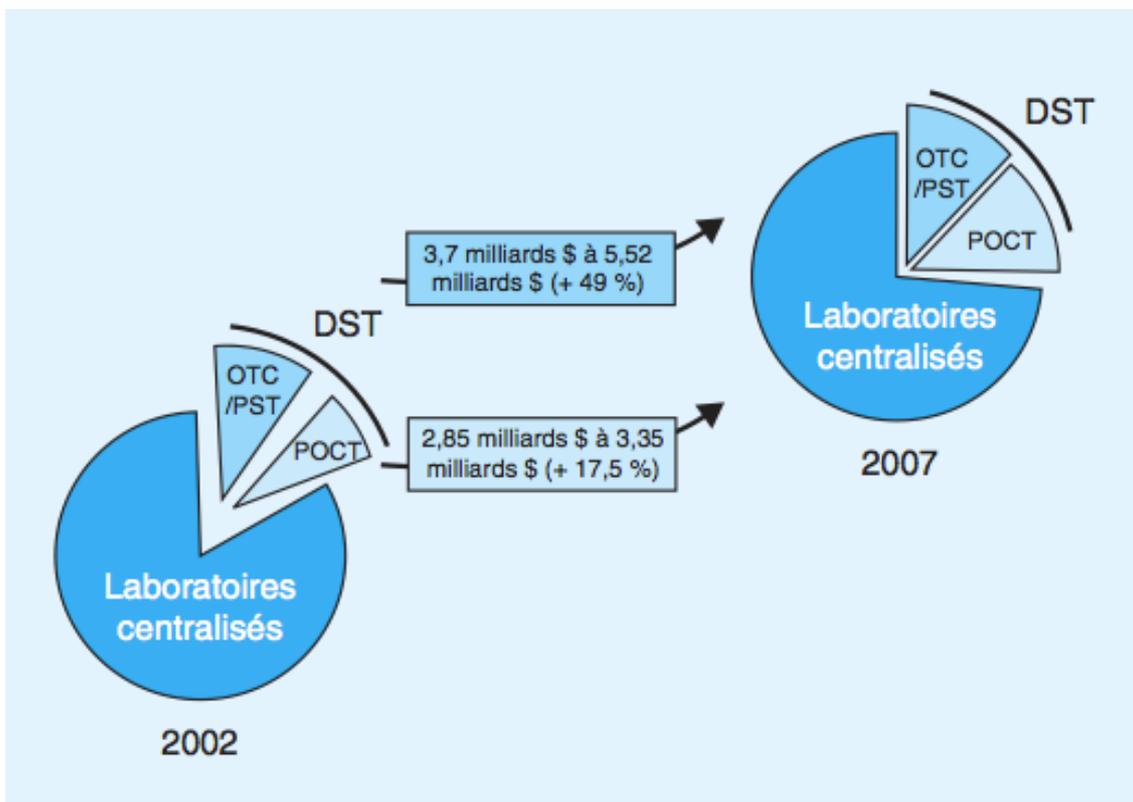


Figure 25 : Marché mondial des différents tests rapides [74].

Le budget total de ce marché est estimé à 24 milliards de dollars en 2002 et la part de ces tests augmenterait de 15 à 20 % par an [74]. La part des *doctor tests* au sein du marché des tests rapides est estimée à 60%, ce qui représente 2.4 milliards de dollars au niveau mondial [75]. Les plus grandes ventes des *doctor tests* et des *home tests* sont dues aux tests d'autosurveillance glycémique suivis des tests biochimiques d'examen d'urine, puis des tests de grossesse et enfin des tests appliqués à l'infectiologie [74].

Ces enjeux économiques considérables incitent les laboratoires du DMDIV à investir afin d'améliorer les performances techniques des TROD qui sont de plus en plus utilisés. Le marché des DMDIV, après une première implantation dans les pays développés, s'oriente vers les pays en voie de développement : leur simplicité, leur rapidité, et la possibilité de délocalisation répondent entièrement aux besoins de ces pays. Néanmoins, leur prix reste le principal frein de leur instauration dans ces pays [68].

Enfin, le secteur du DMDIV est très concentré avec huit industries leaders sur ce marché qui représentent 80 % du marché mondial. Il s'agit, dans l'ordre de CA, de Roche Diagnostics, Abbott, Johnson & Johnson, Bayer Diagnostics, Beckman Coulter, Dade Behring, Becton Dickinson et de BioMérieux [24].

1.1.3.2. Marché français du DMDIV

En France, le marché du DMDIV atteint un chiffre d'affaires de 1.44 milliards d'euros et une progression de 0.7% en 2011. Il se divise en 2 catégories (hors instruments) : le marché de l'autosurveillance glycémique (ASG) avec une part de 19 % du secteur, et celui du DMDIV des laboratoires hors ASG avec 81 % [24]. La répartition par domaine hors ASG est présentée figure 26.

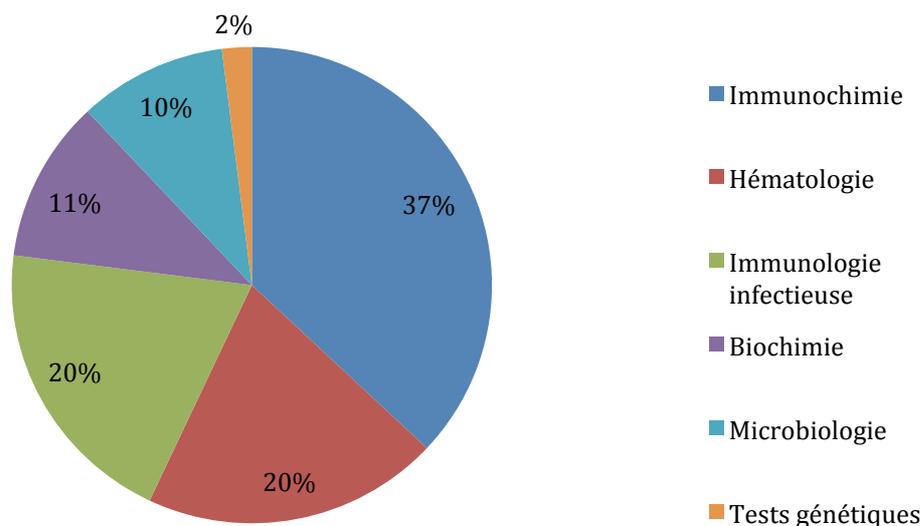


Figure 26 : Répartition par domaine du DMDIV en France [24].

La France est représentée, en outre, par Biomérieux qui se place en huitième position mondiale dans le marché du DMDIV [24].

1.1.3.3. Facteurs de cette croissance fulgurante

L'explosion du marché des tests rapides et du DMDIV en général est bien évidemment engendrée par les grands progrès scientifiques de ces dernières années mais également parce que ces derniers répondent à divers besoins : les tests sont plus sensibles, plus simples et plus rapides. Ainsi, par ce biais, nous avons la capacité de confirmer un diagnostic par des moyens fiables -et qui le sont de plus- et moins onéreux que les techniques existants actuellement. On estime que 60 à 70% des décisions médicales s'appuient sur les résultats des tests de diagnostics in vitro [76].

La réémergence de certaines maladies comme la tuberculose, la découverte d'autres agents pathogènes comme *Legionella*, l'importance de la prévalence et de l'incidence des pathologies infectieuses dans les pays en voie de développement notamment, expliquent le développement des tests rapides plus particulièrement en infectiologie. Ainsi, le marché du dispositif médical et plus particulièrement du DIV est un marché innovant et dynamique en pleine expansion avec un enjeu économique mondial considérable [68].

1.2. Aspects réglementaires

1.2.1. Réglementation de DMDIV : vers une uniformisation européenne

Le marché des DM et des DMDIV s'appuie sur un cadre réglementaire européen régi par la directive 98/79/CEE pour les DMDIV et la directive 93/42/CEE pour les autres DM hors dispositifs médicaux implantables actifs. Elles prévoient que les DMDIV peuvent être mis sur le marché uniquement si leurs fabricants ont préalablement apposé le marquage CE. Celui-ci définit les conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical. Ce marquage est apposé sous la responsabilité du fabricant ou de son mandataire, ces derniers devant faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences de la directive concernée, avant d'apposer le marquage CE sur son produit. Ce dernier matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles des directives [64].

La directive 98/79/CE ne détermine pas de classe de DMDIV comme il en est défini pour les autres DM. Néanmoins, nous retrouvons une liste de classification des DMDIV, divisée en deux parties (figure 27). Dans le cadre de développement d'un produit, il est essentiel d'identifier si celui-ci appartient à la liste A ou B de cette annexe afin d'identifier la stratégie de marquage CE appropriée. En France, la certification CE ou l'enregistrement à l'ANSM se réalise selon le décret n°96-351 du 19 avril 1996 qui prend fin en décembre 2003. Cette date marque une uniformisation européenne avec l'obligation d'un marquage CE depuis le 07 décembre 2005 [77].

ANNEXE II

LISTE DES DISPOSITIFS VISÉS À L'ARTICLE 9, PARAGRAPHES 2 ET 3

Liste A

- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes sanguins suivants: système ABO, rhésus (C, c, D, E, e) anti-kell.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détection, la confirmation et la quantification dans des spécimens humains de marqueurs de l'infection HIV (HIV 1 et 2), HTLV I et II et hépatite B, C et D.

Liste B

- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes sanguins suivants: anti-Duffy et anti-Kidd.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détection et la quantification dans des échantillons humains des infections congénitales suivantes: rubéole, toxoplasmose.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour le diagnostic de la maladie héréditaire suivante: phénylcétonurie.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des infections humaines suivantes: cytomégalovirus, chlamydia.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination des groupes tissulaires HLA suivants: DR, A et B.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détermination du marqueur tumoral suivant: PSA.
- Réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, ainsi que le logiciel, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21.
- Les dispositifs destinés aux autodiagnostic suivants, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle: dispositif pour la mesure du glucose sanguin.

Figure 27 : Classification des DMDIV [78].

1.2.1.1. Marquage CE

La directive 98/79/CE prévoit que le DMDIV ne peut être mis sur le marché uniquement si leurs fabricants ont préalablement apposé le marquage CE. Celui-ci définit les conditions de mise sur le marché d'un DM. Ce marquage est sous la responsabilité du fabricant ou de son mandataire et doit faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences de cette directive, présentées (annexes 6 et 7). Les intérêts du marquage CE sont nombreux. Ils facilitent la libre circulation des dispositifs dans la communauté, engagent le fabricant sur les performances des dispositifs, sur le développement des procédures de conception, de fabrication, de contrôle et d'analyse des risques qui puissent garantir la qualité des produits et sur la surveillance, le suivi, l'amélioration du dispositif après sa mise sur le marché [77].

Ce marquage fait intervenir trois acteurs. En effet, le fabricant européen ou son mandataire, dans le cas où la fabrication est effectuée en dehors de l'Europe, est responsable de la mise sur le marché. Il choisit l'organisme notifié et une procédure de marquage CE. D'autre part, cet organisme notifié (ON) évalue la conformité aux exigences essentielles et délivre le certificat CE valable cinq années. Ces ON doivent, eux-mêmes, répondre aux critères de l'annexe IX de la directive 98/79/CE. Enfin, l'autorité compétente enregistre le DMDIV, désigne et inspecte les organismes notifiés, surveille le marché, centralise et évalue les données de vigilance [77]. D'autre part, l'intervention d'un organisme notifié n'est obligatoire que pour les produits destinés à l'autodiagnostic et pour les produits désignés dans les listes A et B de l'annexe II [78].

1.2.1.2. Surveillance du marché

Par ailleurs, en France, l'ANSM est chargée de suivre le DMDIV. La matériovigilance vise à éviter l'apparition ou la réapparition d'incidents et/ou de risques d'incidents grave engendrés par le produit en lui-même, ses composants, ou ses caractéristiques. La réactovigilance, quant à elle, permet la surveillance des incidents et/ou des risques d'incidents graves résultant de l'utilisation d'un DMDIV notamment [79]. Cette surveillance permet aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires de retrait du DMDIV en cas d'incidents. En France, le fabricant, les utilisateurs ou les tiers peuvent déclarer un incident auprès de l'ANSM.

1.2.1.3. Remboursement du DMDIV par la CNAMTS

Enfin, un dossier de demande de remboursement doit être déposé auprès de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé qui évalue l'aspect clinique, et auprès du Comité Economique des Produits de Santé qui étudie le taux de

remboursement. Le Ministère de la Santé prend ensuite la décision du remboursement. Ces produits remboursés figurent alors sur une liste établie par ce ministère : la liste des produits et des prestations remboursables (LPPR) [77].

1.2.2. Réglementation des tests rapides aux Etats-Unis

Tout comme le marquage CE, l'agrément de la FDA autorise la mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) afin que ceux-ci soient testés et certifiés conformes aux normes de qualité, de fiabilité et de santé américaines. En plus d'être soumis à la réglementation de la FDA, les dispositifs de diagnostic *in vitro* sont soumis aux *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) de 1988.

1.2.2.1. Agrément de la FDA

La FDA est chargée de l'exécution de l'amendement de 1976 réglementant les DM. La notification préalable à la mise sur le marché dite procédure 510 (k) et la *PreMarket Application* correspondant à l'autorisation de mise sur le marché (PMA) sont les deux principales modalités d'enregistrement de ces produits. La classification des DM est constituée de trois classes définies par des critères d'usage projeté, de mode d'utilisation et de risques. La première répertorie les dispositifs à faible risque et qui ne nécessitent pas de précautions particulières. La procédure 510 (k) et des contrôles généraux sont exigés pour leur introduction sur leur marché. Celle-ci doit prouver que le dispositif est substantiellement équivalent à un dispositif déjà commercialisé. Par ailleurs, les dispositifs de classe II font l'objet de contrôles spéciaux en sus de ces contrôles généraux en plus de la procédure 510 (k). Si aucun dispositif équivalent n'existe sur le marché, le DM est soumis à la demande de PMA. En général, les DM de classe II sont non invasifs tels que, par exemple, des tests de grossesse, des cathéters et des fauteuils roulants. Enfin, les DM de classe III présentent un risque potentiellement élevé en général pour l'utilisateur. Ainsi, les contrôles particuliers et les contrôles généraux étant insuffisants, une approbation préalable à la mise sur le marché est donc requise. De surcroît, même si le dispositif a un équivalent existant sur le marché, une PMA est nécessaire [80].

De la même manière, que le marquage CE en Europe, l'évaluation peut aboutir à des recommandations, des évaluations, ou un retrait du test. Si la conformité est avérée, le DMDIV peut être mis sur le marché. Les tests doivent valider trois clauses. Les aspects technologique, économique relatif au marché potentiel et clinique décrivant l'utilisation, les performance et les bénéfices sont évalués par la *Food and Drug Agency*. La deuxième clause impose que la méthode soit simple et fiable, c'est-à-dire possédant des sensibilités et des

spécificités élevées. Enfin, aucun risque ne doit être pris lors de l'utilisation, même si l'appareil est mal utilisé [81].

1.2.2.2. *Clinical Laboratory Improvement Amendment*

CLIA '88 sont une série de lois fédérales régulant les tests de laboratoire. Celles-ci établissent des standards de qualité pour tous les laboratoires de Etats-Unis. Les exigences qui s'appliquent varient en fonction de la complexité technique du test et selon le risque de rapporter des résultats erronés. La Health Care Financing Administration (HCFA), le Center of Disease Control and Prevention (CDC) et la FDA sont responsables des CLIA '88, les établissent, les appliquent et révisent les soumissions des fabricants [82].

Ces trois agences gouvernementales ont établi trois catégories d'essais sur la base de la complexité de la méthodologie des tests. Les *waived tests* sont des tests les plus simples de ces catégories. Aucun critère spécifique de formation ou d'utilisation n'est requis pour leur réalisation. Ainsi, une personne non professionnelle de santé et non formée doit être en capacité d'utiliser ces tests grâce à une notice explicite et des modalités simples d'exécution. Les contraintes sont ainsi moins fortes aux Etats-Unis pour ces « waived tests ». En effet, hormis les tests de diagnostic réservés aux professionnels de santé où sont apposées différentes informations, telles que la spécificité et la sensibilité, la FDA n'oblige pas aux fabricants de l'effectuer pour les *home tests*. Elle n'exige seulement que le test soit accrédité *waived*. Ces *home tests* sont ainsi devenus des biens de consommation habituels. Par ailleurs, la majorité des tests effectués en laboratoire tombent dans la catégorie des tests à complexité modérée. Ils nécessitent un contrôle qualité, une assurance qualité, un proficiency testing et une formation du personnel. Cette classe inclus les *Provider performed Microscopy* ou PPM tests [82]. Enfin, les tests de haute complexité sont les tests les plus difficiles à effectuer ou à fort risque d'erreur. Les tests conformes au CLIA sont enregistrés à la FDA et consultables à l'adresse : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfClia/testswaived.cfm> .

Les CLIA '88 permettent donc de créer un cadre réglementaire pour les dispositifs de diagnostic.

1.2.2.3. *Proficiency testing*

Le *Proficiency testing* est un programme d'assurance qualité et de standardisation des méthodes issu de CLIA. En effet, il évalue la performance d'un laboratoire à travers des intercomparaisons. Pour ce faire, des essais d'aptitude ou *Proficiency testing schemes*, consistent à utiliser ces intercomparaisons pour déterminer la performance d'un laboratoire en matière d'essais ou de mesures spécifiques et surveiller la pérennité de leurs performances. La

participation à ces systèmes d'aptitude permet aux laboratoires d'évaluer la fiabilité des leurs travaux [83].

1.3. Caractéristiques techniques

Les tests rapides reposent essentiellement sur des techniques immunologiques, c'est-à-dire des réactions entre des anticorps et des antigènes. Les autres tests sont basés sur des principes biochimiques ou enzymatiques.

1.3.1. Techniques immunologiques

1.3.1.1. Méthodes immunochromatographiques

1.3.1.1.1. Principe de fonctionnement

Cette technique repose sur une révélation immunologique grâce à une migration par capillarité d'anticorps ou de complexes immuns et se présente sous forme de bandelette ou de cassette [68]. Une combinaison d'immunoglobulines humaines ou animales (anticorps de chèvre anti-souris) est fixée et concentrée en bandes à différents endroits d'une membrane la plupart du temps en nitrocellulose. L'échantillon contenant ou non l'antigène recherché est déposé dans le *pad* échantillon. Cet élément filtre les molécules de l'échantillon laissant diffuser l'antigène recherché. Localisé sous ce dernier se situe le *pad* conjugué qui contient des anticorps de souris dirigés contre l'antigène recherché qui sont conjugués, en général, à de l'or colloïdal. Enfin, le *pad* absorbant permet la migration de ces complexes immuns (figure 28). En outre, un échantillon déposé sur la zone d'absorption migre au travers de cette membrane et les antigènes de celui-ci sont captés par ces anticorps ce qui entraîne une coloration de la zone. Cette migration capillaire peut s'effectuer transversalement (immunofiltration) ou latéralement [68].

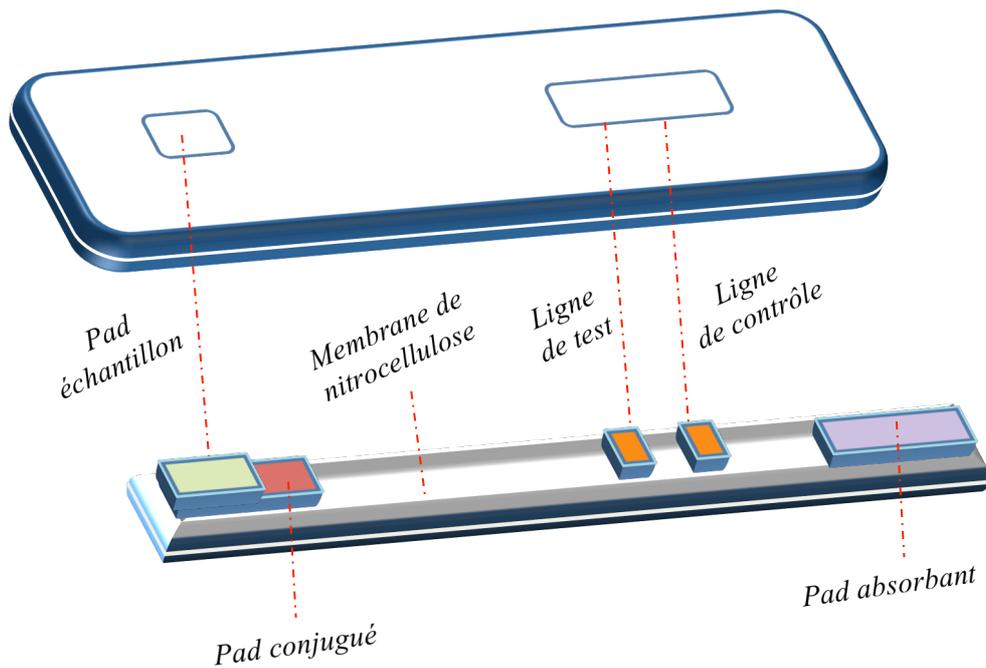


Figure 28 : Décomposition d'un test immunochromatographique latéral [84].

L'apparition colorée de la zone de contrôle doit être systématique : elle traduit et affirme la bonne migration du flux. En présence de l'antigène à détecter, une deuxième zone se colore : le test est alors positif. Enfin, si la molécule à détecter est l'antigène, la technique est directe et si la détection met en évidence un anticorps, la technique est indirecte (figure 29). La seconde bande dite « bande de contrôle » est un contrôle interne du test. Elle doit impérativement et systématiquement apparaître affirmant la bonne migration du flux [68].

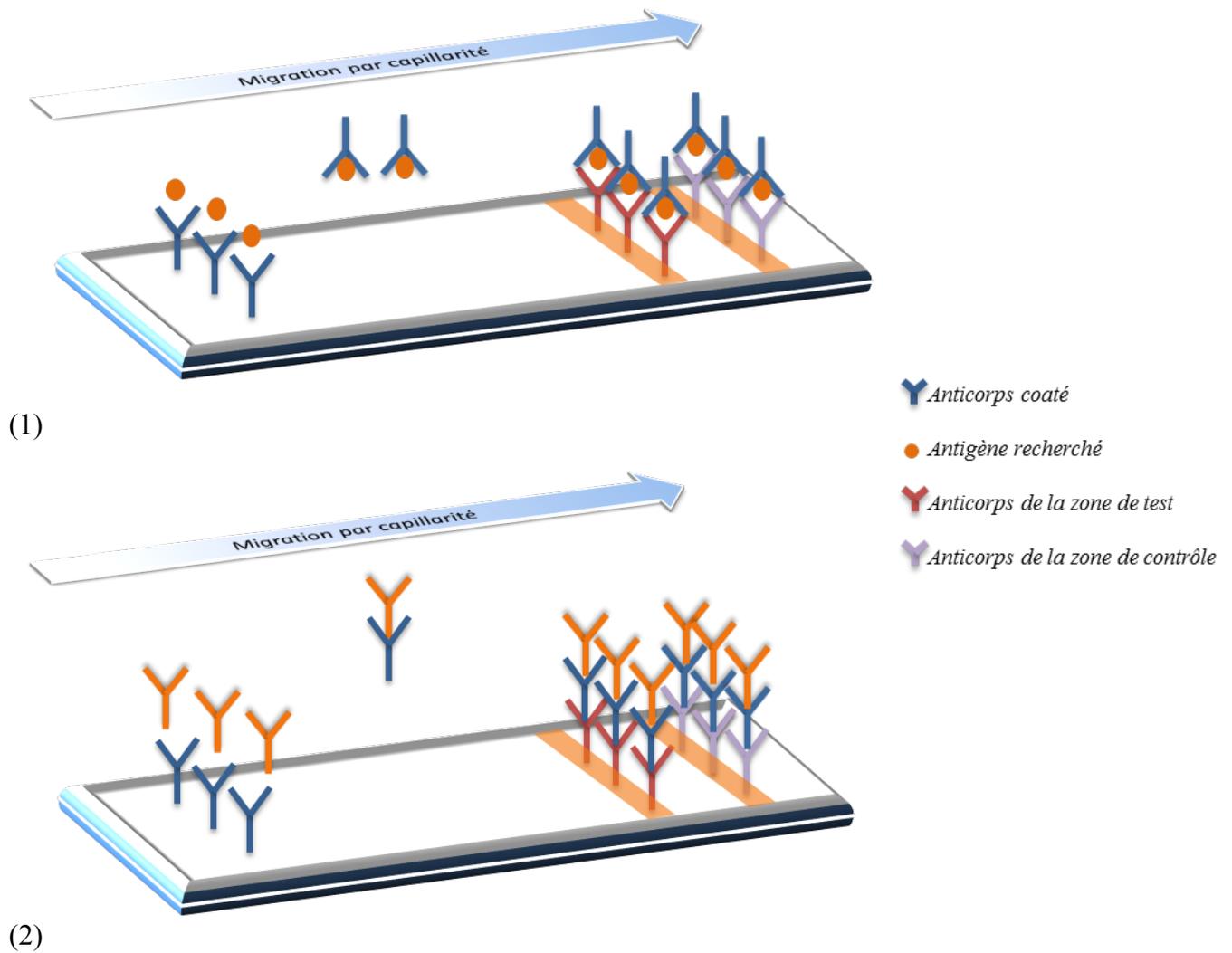


Figure 29 : Décomposition de la positivité de tests immunochromatographiques direct (1) et indirect (2) [84].

Des principes immunochromatographiques reposant des méthodes de compétition existent également. L'antigène recherché est en compétition avec son conjugué spécifique vis-à-vis d'une liaison avec un anticorps spécifique. En présence d'un taux de l'antigène recherché supérieur au seuil de détection, les sites des anticorps fixés en zone de test seront saturés par cet antigène (figure 30). La bande colorée ne pourra pas se former. Cette négativité signifiera la présence de l'antigène recherché [68].

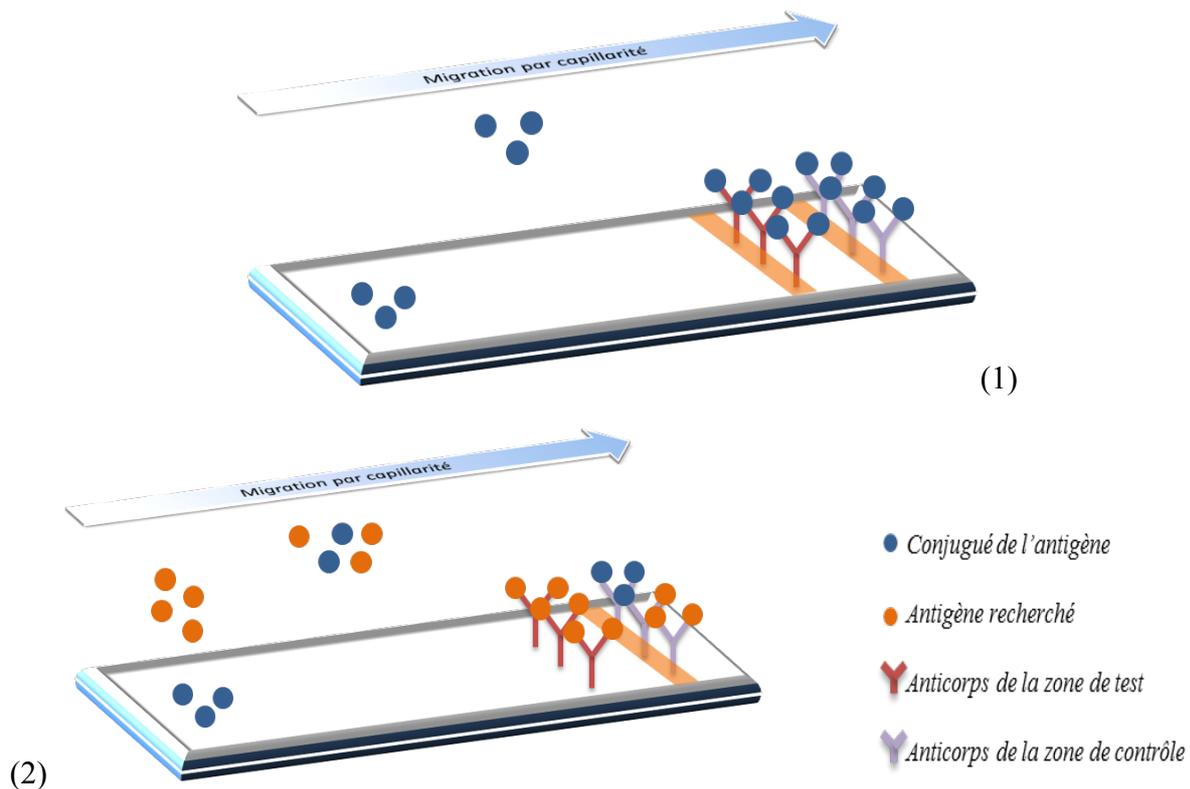


Figure 30 : Décomposition de la positivité (1) et de la négativité (2) d'un test immunochromatographique indirect utilisant la méthode de compétition [84].

Ces tests sont utilisés notamment pour déterminer qualitativement la présence ou l'absence de métabolites du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) dans l'urine.

1.3.1.1.2. Caractéristiques internes

Un examen diagnostique en général doit être évalué avant d'en envisager l'utilisation pratique. Un jugement est ainsi porté sur ses capacités à remplir ses objectifs, par rapport à une situation de référence pour pouvoir étayer une hypothèse diagnostique d'une manière fiable et pertinente. Les paramètres utilisés dans le cadre de tous les tests de diagnostic sont la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), les seuils de détection, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) présentés dans le Tableau V. Dans cette partie, nous les décrirons théoriquement et nous les verrons au cas par cas pour les tests utilisés à la pharmacie d'officine dans la partie III.

	Malade	Non malade	Total	
Test positif	VP	FP	VP + FP	VPP = VP/(VP + FP)
Test négatif	FN	VN	FN + VN	VPN = VN/(FN+VN)
Total	VP + FN	FP + VN		
	Se = VP/(VP+ FN)	Sp = FN/(FP + VN)		
<i>VP : Vrai Positif ; FP : Faux Négatif ; VN : Vrai Négatif ; FN : Faux Négatif ; VPP : Valeur Prédictive Positive ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité.</i>				

Table V : Tableau de contingence d'un test diagnostique [85].

1.3.1.1.2.1. Sensibilité

La sensibilité d'un test est déterminée sur une population de patients dont la maladie M a été diagnostiquée par un test de référence. Statistiquement, elle est reliée à la proportion de patients malades diagnostiqués présentant cette maladie M (vrais positifs) et à la proportion de patients malades que le test n'a pas identifiés (faux négatifs). Ainsi, elle est obtenue par division de vrais positifs obtenus par un *gold standard* par le nombre de personnes malades VP + FN (Tableau V). Théoriquement cette sensibilité devrait être de 100 %, c'est-à-dire que tous les malades ont un test positif. En pratique, plus elle tend vers 100 %, moins il y a de faux négatifs et meilleur est le test [85].

1.3.1.1.2.2. Spécificité

La spécificité est la probabilité que le test soit négatif parmi les sujets non malades, c'est-à-dire la proportion de personnes saines ayant un test négatif. Elle est obtenue en divisant le nombre de personnes saines ayant un test négatif (VN) par le nombre de personnes saines (VN + VP). La spécificité détermine donc la capacité d'un test à ne détecter qu'un seul type de maladie ou de molécule recherchée. Comme la sensibilité elle devrait théoriquement être de 100 %. En pratique, plus elle tend de 100 %, moins il existe de faux positifs et meilleur est le test. Par exemple, le dosage des immunoglobulines E est très peu spécifique de l'allergie, car elles peuvent être élevés dans de nombreuses pathologies [85].

1.3.1.1.2.3. Valeurs prédictives

La sensibilité et la spécificité d'un test permettent de définir des caractéristiques intrinsèques au test mais sont peu dépendantes de la prévalence de la pathologie. Elles ne permettent pas de prédire si une personne est réellement malade en cas de positivité du test. Ce sont les valeurs prédictives qui le permettent. Ainsi, la valeur prédictive positive (VPP) représente la

probabilité de présenter une maladie en cas de positivité d'un test. Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs (Tableau V). Cette valeur est la probabilité *a posteriori* d'avoir la maladie recherchée si le test est positif. Plus cette valeur tend vers 100 %, plus le nombre de faux positifs est faible. De la même manière, la valeur prédictive négative est la probabilité de ne pas être malade sachant que le test est négatif, c'est-à-dire la proportion de personnes réellement saines présentant un test négatif. Elle est obtenue par le rapport du nombre de personnes saines ayant un test négatif sur le nombre de personnes ayant un test négatif (Tableau V). Plus cette valeur tend vers 100 %, plus le nombre de faux négatif est faible [85].

En bref, plus la prévalence d'une maladie est forte, plus la valeur prédictive positive est proche de 100 % et la valeur prédictive négative de 0 %. Meilleure est la sensibilité du test et meilleure sera la VPN ; de même, meilleure est la spécificité et meilleure sera la VPP [85].

1.3.1.1.2.4. Seuil de détection

Les tests qualitatifs déterminent si la molécule est présente ou non en fonction d'un seuil anormal de détection. Quant à eux, les tests quantitatifs définissent le seuil à partir duquel le test peut être considéré comme positif. La figure 31 représente la répartition d'un paramètre dans une population saine et dans une population malade. Certaines personnes saines ont des taux plus élevés que des personnes malades. Le choix du seuil tient compte de cette population. Ainsi, si le seuil est trop élevé, seules les personnes malades peuvent avoir un tel taux, minimisant les faux positifs, mais maximisant les faux négatifs. Inversement s'il est très faible, beaucoup de personnes saines sont considérées comme malades, maximisant les faux positifs, et minimisant les faux négatifs. Cela revient à dire qu'un seuil élevé favorise la spécificité (absence de faux-positif) et qu'un seuil faible favorise la sensibilité (aucun faux-négatif) [85].

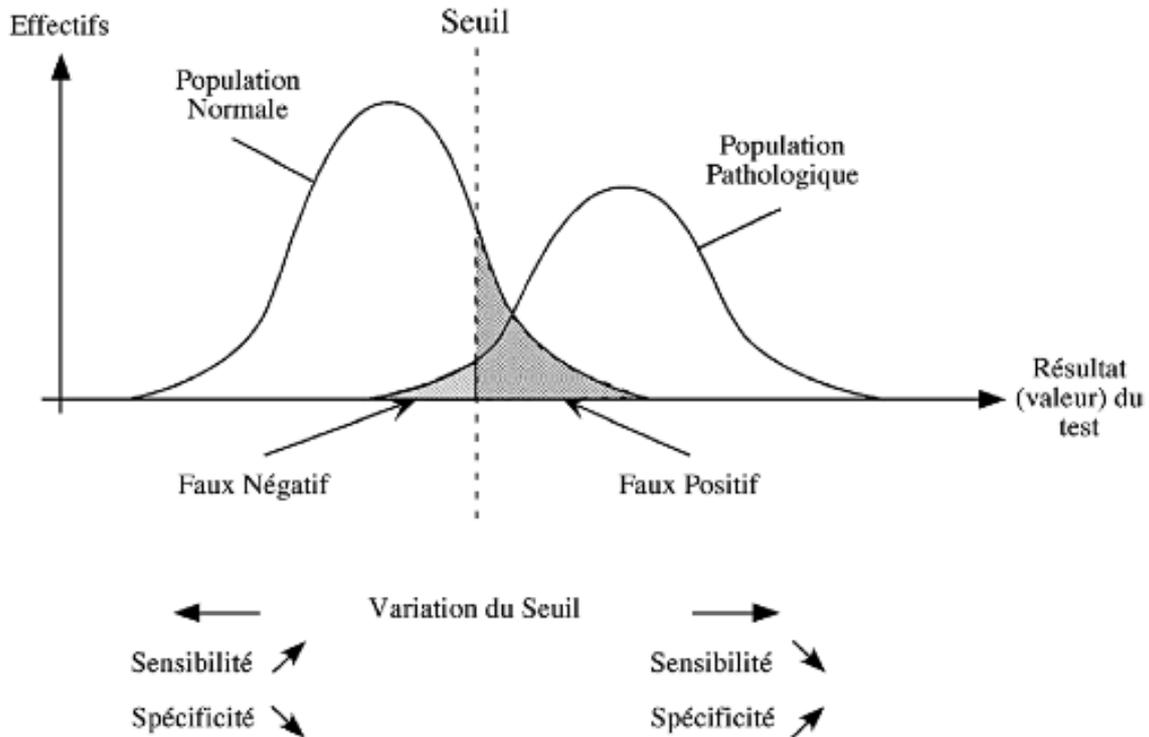


Figure 31 : Répartition des populations dans le cadre des tests quantitatifs [85].

Lors de l'instauration d'un test, les possibilités sont soit de privilégier les faux-positifs et ainsi de préférer un seuil élevé ; soit de privilégier les faux-négatifs et ainsi de préférer un seuil bas ; soit de rester neutre avec un seuil intermédiaire [85].

1.3.1.1.3. *Limites de tests immunochromatographiques*

L'union antigène-anticorps est spécifique. Néanmoins, un paratope d'anticorps peut reconnaître différents épitopes ou déterminants antigéniques. Ainsi, les anticorps fixés sur les tests immunochromatographiques peuvent parfois reconnaître des antigènes proches de la molécule recherchée ce qui engendre des faux positifs. Par ailleurs, des éléments peuvent interférer avec les réactifs des tests, enrayant la réaction. Néanmoins, ces limites ne sont pas propres aux tests immunochromatographiques mais à tous les examens reposant sur ces réactions immunologiques.

1.3.1.1.4. *Interprétation*

Ces tests sont très simples d'interprétation. La bande de contrôle doit impérativement apparaître. La notice se doit d'être suffisamment explicite afin de pouvoir interpréter ces tests (Tableau VI).

Test positif	Test négatif	Test ininterprétable	
 <p data-bbox="368 584 443 607">positif</p>	 <p data-bbox="692 584 767 607">négatif</p>	 <p data-bbox="948 584 1054 607">ininterprétable</p>	 <p data-bbox="1203 584 1310 607">ininterprétable</p>
<p data-bbox="209 719 603 775">Présence de deux bandes colorées en C et en T.</p> <p data-bbox="209 797 360 819">Test conforme.</p> <p data-bbox="209 853 603 909">Plus le taux d'anticorps est élevé, plus l'intensité de la bande est forte.</p> <p data-bbox="209 931 603 1010">Lorsque le taux est légèrement supérieur à la bande colorée, l'intensité est faible.</p> <p data-bbox="209 1043 603 1167"><u>Remarque:</u> un test positif ne change pas une fois établi au bout de 5 minutes. Néanmoins, pour éviter tous faux positifs, le test ne doit pas être interprété au bout de 10 minutes.</p>	<p data-bbox="612 719 847 775">Présence d'une bande colorée en C.</p> <p data-bbox="612 853 764 875">Test conforme.</p>	<p data-bbox="857 719 1369 797">À partir du moment où aucune bande colorée n'apparaît dans la zone de contrôle, le test n'est pas conforme: aucune interprétation n'est possible.</p> <p data-bbox="857 853 1375 954">Les raisons de cette réaction peuvent être liées à un volume insuffisant en réactif ou sérum, aux protocoles, à l'intégrité du réactif, à l'interférence avec d'autres substances...</p>	

Table VI: Interprétation de tests immunochromatographiques [86].

1.3.1.2. Méthodes d'agglutination

1.3.1.2.1. Principe de l'agglutination

Pour ces techniques d'agglutinations, des anticorps spécifiques de l'antigène recherché sont fixés sur des particules de latex ou des billes de polystyrène. Lorsque ce dispositif entre en contact avec l'antigène recherché, un complexe immunitaire est rendu visible par agglutination du latex (figure 32). La réaction peut être réalisée en tube ou sur lame et deux manipulations sont indissociables : une avec témoin et une avec l'échantillon [68].

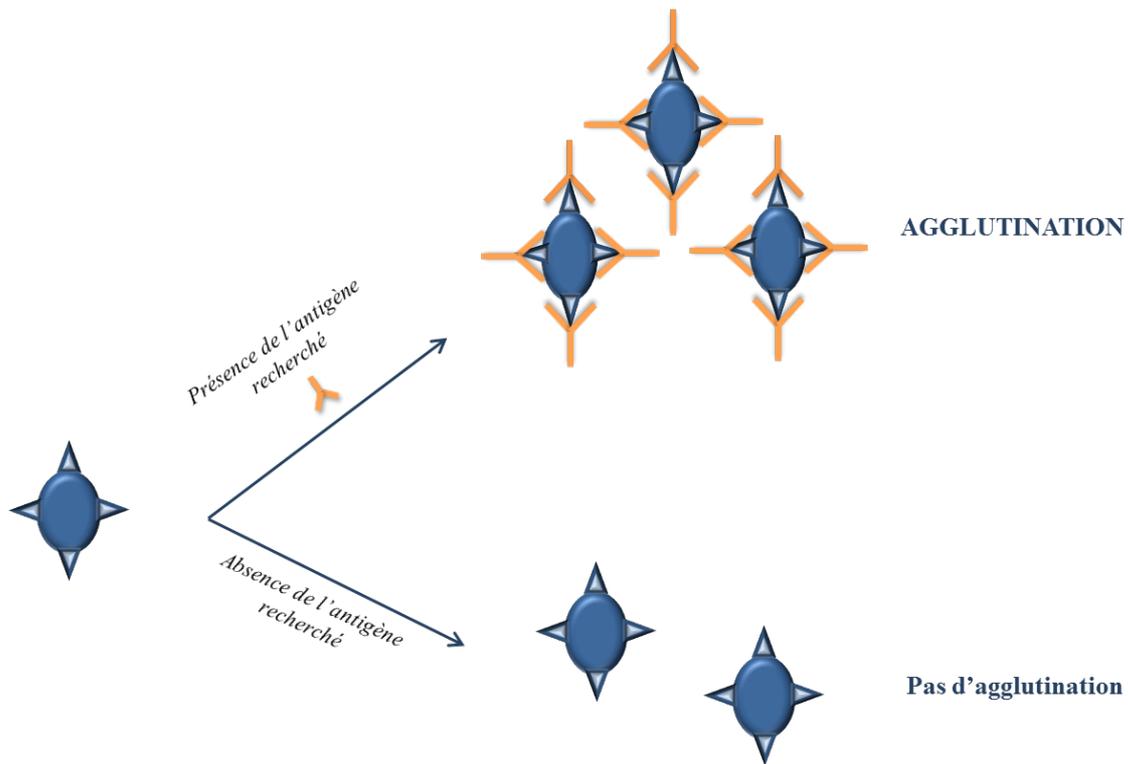


Figure 32 : Principe de l'agglutination passive [68].

Le champ d'application de cette technique est restreint mais celle-ci possède encore des applications spécifiques dans le cadre d'identification de bactéries lorsqu'il y a beaucoup d'antigènes tels que la détection de *Staphylococcus aureus*, le typage de Streptocoques -dans les deux cas à partir d'une culture-, la détection du facteur rhumatoïde en routine par exemple [68].

1.3.1.2.2. Caractéristiques internes

La sensibilité de cette méthode reste médiocre par rapport à la méthode de référence qui est la culture bactérienne. Différentes études soulignent la faiblesse des réactions d'agglutination et conclue qu'elles ne peuvent pas remplacer la culture. Ces tests sont donc de moins en moins utilisés. Enfin, les réactifs liquides sont instables dans le temps [87].

1.3.1.2.3. Interprétation

La lecture de la réaction est souvent difficile (figure 33). La concentration en antigène trop élevée peut saturer les sites des anticorps du réactif et ainsi empêcher l'agglutination, autrement nommée phénomène de zone.

Résultat positif	Résultat négatif	Résultat douteux
un agglutinât rouge apparaît au sein d'une suspension verte. Eclaircissement du milieu réactionnel.	La solution reste homogène relativement marron et verte. Aucun éclaircissement.	Un pseudo agglutinât marron est visible, sans autre coloration de la « suspension ».
		

Figure 33 : Interprétation des résultats d'une agglutination.

1.3.1.3. Méthodes immuno-enzymatiques

La méthode la plus connue est la technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sur membrane. Un antigène est mis en contact avec un anticorps correspondant qui est associé à une enzyme ce qui engendre un complexe immun. Après rinçage on ajoute le substrat de l'enzyme et une coloration apparaît si l'antigène est présente (Figure 34).

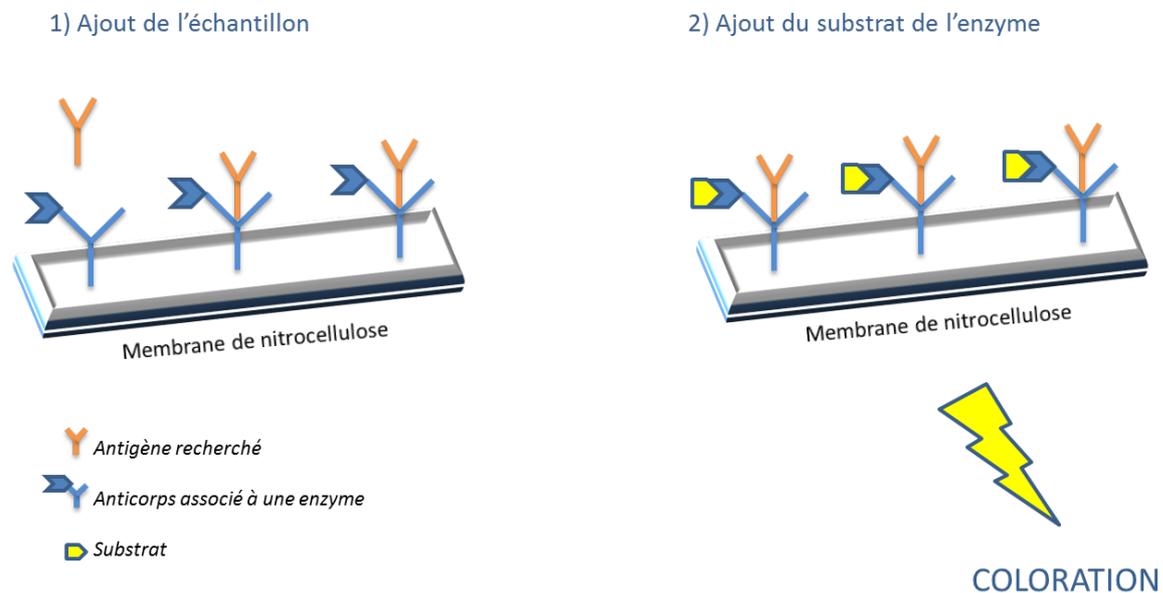


Figure 34: Principe de la technique ELISA sur membrane de nitrocellulose [68].

Cette réaction permet une détection qualitative ou semi-qualitative et réclame le même temps que la méthode d'agglutination. Cependant, elle possède, cette fois, une bonne sensibilité et

spécificité Cette technique est simple, réalisable en moins de dix minutes, spécifique, et sensible mais reste onéreuse [87].

1.3.1.4. Méthode d'immunoessai optique

Cette technique, peu utilisée, est basée sur le changement de propriétés optiques d'une plaque de silicium. Ainsi, en présence d'un complexe immun, on observe une coloration jaune. Lorsqu'il est absent, une coloration violette (figure 35) [68]. Price et Hicks octroie une sensibilité de 90 % à cette méthode ainsi qu'une spécificité de 95% [88].

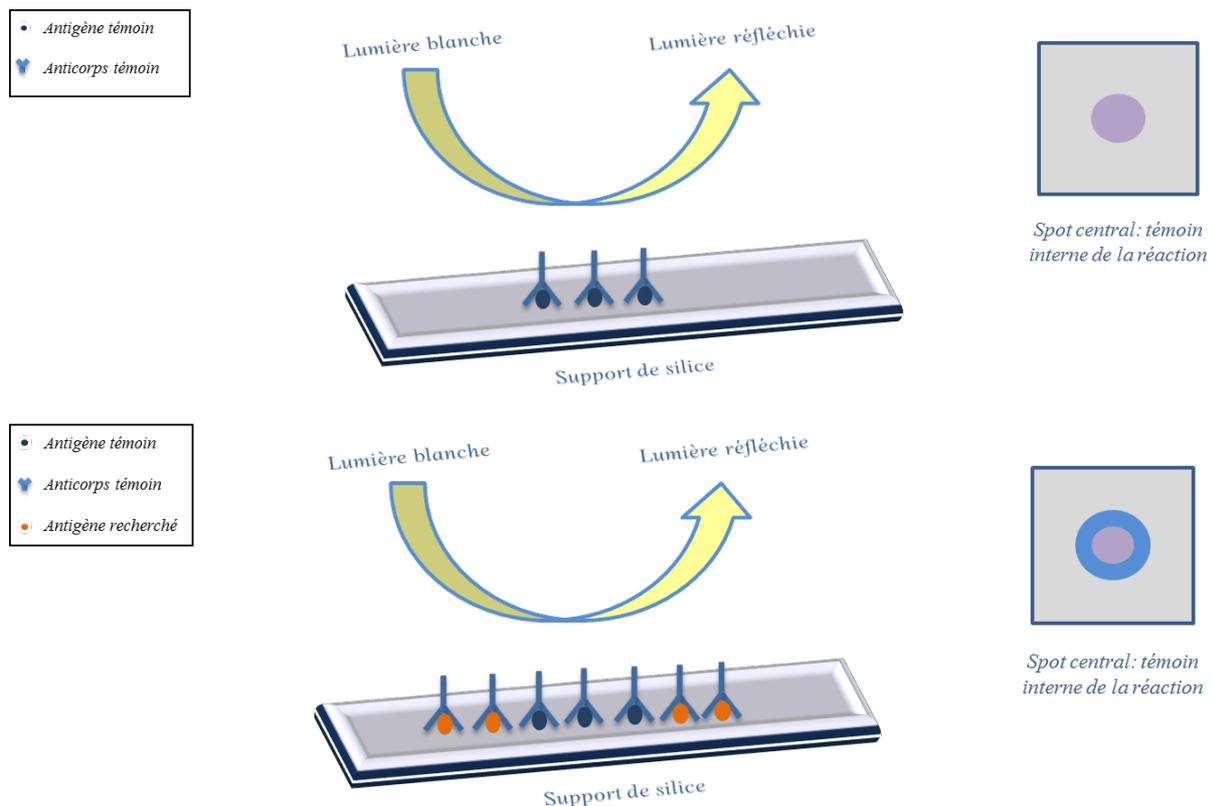


Figure 35 : Principe de la méthode d'immunoessai optique [68].

Néanmoins, cette méthode est plus onéreuse même si très fiable, et est beaucoup moins utilisée.

1.3.1.5. Méthodes biochimiques et chimiques

La méthode biochimique se base sur une activité enzymatique ou sur une réaction chimique dont le substrat est la molécule à tester ou à détecter. Les tests les plus utilisés sont les lecteurs de glycémie, les bandelettes urinaires et les éthylotests.

1.3.1.5.1. Mesure de la glycémie

Un lecteur de glycémie est un appareil portable et autonome qui permet de quantifier la glycémie d'un patient. Après prélèvement à l'aide d'un stylo autopiqueur, une goutte de sang est déposée sur une bandelette introduite dans ce lecteur. Trois grandes familles de méthodes pour l'autosurveillance glycémique sont repertoriées : la coulométrie, l'électrochimie et la colorimétrie. Les lecteurs ampérométriques et photométriques coexistent aujourd'hui reposant sur une réaction enzymatique de référence : le système hexokinase (figure 36) [89].

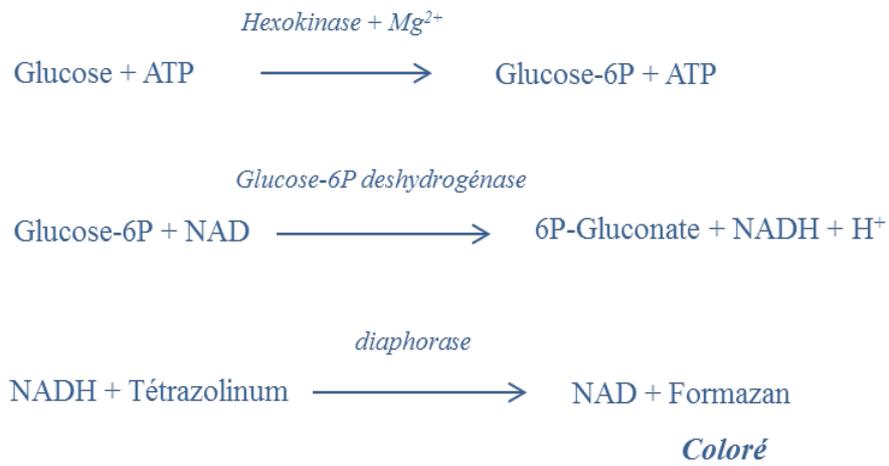


Figure 36 : Mesure du glucose par le système hexokinase par colorimétrie [89].

Le sang déposé sur une bandelette entraîne un changement de couleur proportionnel à la valeur de la glycémie. Ainsi, le lecteur traduira le virage coloré en données numériques.

Pour les lecteurs électrochimiques, le sang est, cette fois, déposé sur une électrode qui est introduite dans le lecteur, ce qui déclenche une réaction d'oxydoréduction directe présentée figure 37. Ces micro-courants sont alors interprétés par le lecteur et le taux de glycémie s'affiche [89].

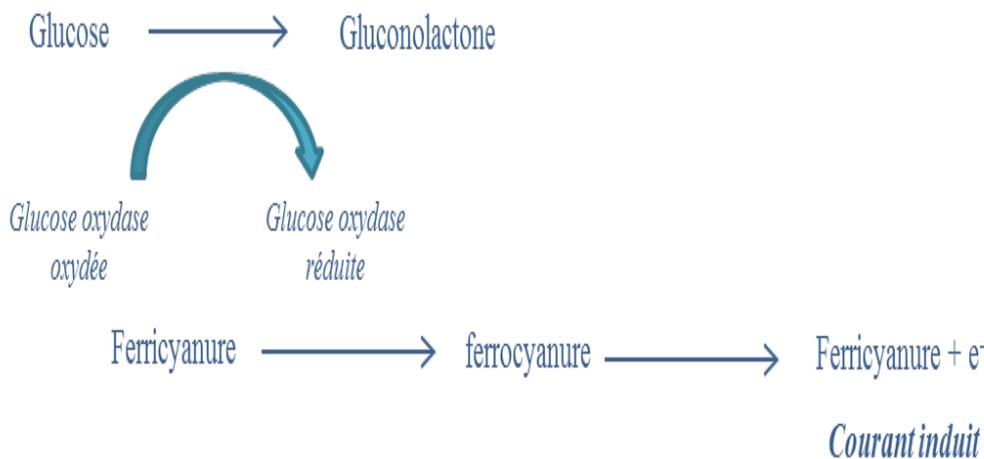


Figure 37 : Mesure du glucose par le système glucose oxydase en électrochimie [89].

Ces tests sont très rapides, fiables, spécifiques, sensibles, simples et peu onéreux. Leur utilisation est largement démocratisée aujourd'hui dans l'autosurveillance glycémique [89].

1.3.1.5.2. Principe des bandelettes urinaires

L'intérêt des tests rapides dans le diagnostic présomptif d'infection urinaire a été largement démontré car ils permettent une décision thérapeutique immédiate. Ces tests sont généralement simples d'utilisation et d'interprétation, et d'un coût modéré sont d'autant plus efficaces pour le dépistage des infections urinaires qu'ils sont réalisés au lit du malade sur des urines du matin ou fraîchement émises [68]. Les polynucléaires neutrophiles produisent, en outre, une leucocyte-estérase. En fixant un substrat de cette enzyme sur une bandelette, la mesure de l'activité enzymatique et donc l'identification de la leucocyturie sont possibles. Enfin, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) de ces méthodes sont excellentes, mais elles sont peu sensibles et ont une valeur prédictive négative (VPN) faible.

Cette méthode, fournit parfois des résultats erronés comme de faux négatifs si le taux de leucocytes est trop faible (inférieur à 15 leucocytes) et de faux positifs en présence de leucorrhées, d'acide ascorbique, d'une grande quantité d'albumine, de nitrofurantoïne ou de gentamicine [68].

1.3.1.5.3. Principe des éthylotests

Les éthylotests ou éthylomètres sont des tests rapides de dépistage semi-qualitatif de l'alcoolémie par mesure d'éthanol dans l'air expiré. Le dispositif se présente sous forme d'un ballon d'un litre, possédant une embouchure stérilisée composée d'un tube de verre constitué de dichromate de potassium solide acidifié (K₂Cr₂O₇). Lorsqu'une personne a consommé de

l'alcool, l'éthanol passe du sang dans les poumons et est expiré [90]. Ce test rapide est donc basé sur une réaction d'oxydoréduction (figure 38).



Figure 38 : Réaction d'oxydoréduction de l'éthanol [90].

Ainsi, en soufflant dans cet éthylotest, l'éthanol sera oxydé en acide éthanoïque par les ions dichromates (orange) qui se transformeront en ions chrome (verts).

1.4. Bilan

Les tests rapides présentent encore des faiblesses qui suscitent une certaine méfiance quant à leur utilisation. Ainsi, pour certains biologistes, les tests rapides sont coûteux, difficiles à gérer et n'apportent aucun bénéfice aux services médicaux. Pour d'autres, la place de ces méthodes analytiques dans le domaine du diagnostic clinique devrait être plus importante. L'amélioration des instruments de mesure et la diminution des prix semblent être à présent les objectifs principaux des industriels. Dans les années à venir, de tels progrès permettront la mise au point de tests rapides certainement aussi efficaces et performants que les tests classiques de laboratoire. À l'heure actuelle, la demande de rapidité au niveau du rendu des résultats des examens biologiques par le milieu médical et les patients, est croissante. Seuls les tests rapides pourront répondre à cette nouvelle exigence. C'est pourquoi ces méthodes devraient trouver logiquement leur place aux côtés des tests classiques de laboratoire [68].

2. Domaines d'application des TROD

2.1. TROD disponibles en France

2.1.1. TROD autorisés en France

L'utilisation des autotests et des *doctor's tests* est particulièrement encadrée en France. En effet, la réforme de la biologie médicale du 13 janvier 2010 liste les diverses situations dans lesquelles un acte de diagnostic n'est pas soumis à l'exercice de la biologie médicale. Les pouvoirs publics peuvent donc spécifier les TROD entrant dans le cadre de politique nationale et d'utilisation par les professionnels de santé hors biologistes. Ainsi, les campagnes de dépistage de certains cancers notamment ceux de la prostate et du côlon utilisent des TROD effectués par des médecins. La politique de réduction des antibiotiques a instauré la réalisation de TROD dans le cadre de l'angine streptococcique également par le médecin et le pharmacien. Enfin, les TROD dans le cadre du VIH sont autorisés dans certaines conditions qui seront définies dans la prochaine partie. Enfin, les tests rapides utilisés dans le dépistage des drogues sont réservés à certains professionnels. Les autres TROD utilisés en France sont des autotests, vendus en pharmacie [5].

2.1.2. TROD disponibles en officine

De nombreux tests sont disponibles au grand public : les autotests ou *home tests*. Ces derniers sont des tests de diagnostic, réalisables à domicile par le patient lui-même, en vue de présumer d'un état physiologique ou physiopathologique de contrôler l'évolution d'une maladie et de surveiller l'efficacité d'un traitement. Ils représentent un marché important pour les pharmacies. En effet, les ventes d'autotests ont représenté 500 M€ de CA avec 16,7 millions d'unités vendues en 2009 et en officine [24]. Au premier rang se placent les lecteurs de glycémies et ses bandelettes avec 62 % de parts de marché en volume. Au deuxième rang, les tests de grossesse sont retrouvés avec 24,7 % en volume. Enfin les thermomètres sont retrouvés en troisième position avec 8,4 % de parts de marché de volume [91]. Le pharmacien a un rôle très majeur, puisqu'après son achat et l'utilisation de ces autotests, le patient se retrouve seul face à une interprétation relative à un diagnostic. Cette sous-partie visera à établir un bilan des autotests disponibles en officine.

2.1.2.1. Autosurveillance glycémique

2.1.2.1.1. *Marché de l'autosurveillance glycémique*

En France, l'autosurveillance glycémique représente 19 % du marché du DMDIV, avec un CA de 354 millions d'euros. Les leaders ce marché sont Bayer Diagnostics, Roche Diagnostics, Abbott et Johnson & Johnson [24].

2.1.2.1.2. *Principe des lecteurs glycémiques*

Les lecteurs permettent de mesurer la glycémie à partir d'une goutte de sang capillaire déposée sur une bandelette qui est insérée dans celui-ci. Le dosage s'effectue en général par méthode électrochimique avec mesure ampérométrique. Le glucose sanguin réagit avec les composants de la bandelette en produisant un courant électrique dont l'intensité est mesurée et convertie en valeur glycémique [92]. Les caractéristiques de ces lecteurs seront précisés dans la partie III avec leur application au dépistage et au suivi thérapeutique.

2.1.2.2. Tests de grossesse

2.1.2.2.1. *Marché des tests de grossesse*

Le marché des tests de grossesse est en constante évolution. En 2012, 4,9 millions de tests ont été vendus, ce qui représente une croissance de + 6,13 % en un an, soit un CA de 37,25 millions d'euros [93]. Le succès de cette vente en pharmacie s'explique par l'augmentation de l'indicateur conjoncturel de fécondité passant de 1,89 en 2001 à 2,01 en 2012, et du nombre de naissances estimées à 822 000 en 2012 [94]. De plus, selon l'article L4211-1 du CSP, les tests de grossesse au titre de DMDIV appartiennent au monopole pharmaceutique. Un unique circuit de distribution existe donc pour la vente de ces tests, qui sont en accès direct en pharmacie depuis la parution du décret n°2011-969 du 16 août 2011 [95].

Enfin, la concurrence du marché est rude avec une trentaine de marques présentes. La marque leader reste depuis des années Clearblue® qui obtient 34 % de parts de marché [96].

2.1.2.2.2. *Principe des tests de grossesse*

Les tests urinaires recherchent la présence de l'HCG par une technique immunochromatographique rapide, grâce à une réaction de type sandwich entre l'HCG et des anticorps monoclonaux anti-HCG. Si un complexe immun HCG-anticorps anti-HCG se forme, une réaction colorée se produit au niveau de la fenêtre de détection : la grossesse peut être suggérée. Le seuil de sensibilité de ces tests est situé entre 20 et 50 UI/L, avec une fiabilité de 99 %, un délai de lecture de quelques minutes [97].

2.1.2.3. Tests d'ovulation

2.1.2.3.1. *Marché des tests d'ovulation*

Le marché des tests d'ovulation est en forte progression avec une croissance de + 17,25 % des ventes en un an et 183 500 tests vendus en 2012, ce qui représente un CA de 4,7 millions d'euros en 2012. Le leader du marché est également Clearblue® avec 56 % de parts de marché [98].

2.1.2.3.2. *Principe des tests d'ovulation*

Les tests d'ovulation reposent sur une réaction immunologique entre un antigène et un anticorps. Les tests urinaires classiques détectent le pic de l'hormone lutéinisante (LH) et déterminent les jours de fertilité maximale. Comme pour les tests de grossesse, les fabricants affichent une fiabilité à 99 %. Par ailleurs, les tests électroniques détectent le pic de LH et le pic d'œstradiol qui correspondent au début de la période de fertilité, ce qui allonge donc de quelques jours la période propice à la fécondation [98].

2.1.2.4. Lecteur d'INR

Les lecteurs d'INR déterminent le temps de Quick par méthode ampérométrique après activation de la coagulation avec de la thromboplastine humaine recombinante. Néanmoins, dans les conditions actuelles, la HAS ne recommande pas la prise en charge des dispositifs d'auto-mesure de l'INR par l'assurance maladie, dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK. Elle estime que « l'autosurveillance ne pourra être efficace que chez les malades capables non seulement d'effectuer une automesure mais de prendre en charge de manière globale leur traitement. L'impact médico-économique de la mise en place du programme d'éducation thérapeutique devra être évalué avant d'envisager une éventuelle prise en charge des dispositifs d'automesure en France » [99]. Aujourd'hui, un seul lecteur est donc remboursable, dans des indications précises, mais plusieurs autres lecteurs ayant le marquage CE sont disponibles en pharmacie, à des prix libres, autour de 1000 euros [100].

2.1.2.5. Ethylotests

Les éthylotests disponibles en pharmacie sont des éthylotests chimiques, à usage unique, reposant sur la réaction d'oxydoréduction précisée dans la partie précédente. Si un virage de couleur apparaît, la concentration d'éthanol dépasse 0,25 mg/L d'air expiré, ce qui correspond à une éthanolémie dans le sang de 0,50 g/L.

2.1.2.6. Bandelettes urinaires

Les bandelettes sont imprégnées de réactifs chimiques permettant une mesure semi-qualitative des éléments testés. La bandelette permet de détecter précocement un grand nombre de pathologies rénales ou des voies urinaires et a l'avantage d'être simple à utiliser. Son principe a été développé dans la partie précédente et son utilisation sera explicitée dans le chapitre suivant.

2.2. TROD disponibles dans les pays industrialisés (hors France)

Aux Etats-Unis, l'utilisation des *doctor's tests* est plus largement répandue qu'en Europe. L'explication tient au cadre réglementaire plus libéral et moins contraignant américain et à la recherche permanente par les citoyens de réduire leurs dépenses de santé. Les tests de détection des angines virales sont par exemple utilisés depuis plus de dix ans. Par ailleurs, les autotests, eux, sont vendus par des entreprises américaines comme un bien de consommation courante avec un marketing adapté. Le marché des autotests est donc vaste et peu réglementé [5].

2.3. Avenir des DMDIV : les *smartphones* ?

Le nouvel objectif des *Startup* américaines est de développer des dispositifs sans fil capable de définir un état physiologique, de présumer d'un état physiopathologique et de diagnostiquer clairement une pathologie. A l'image du *Tricorder* futuriste de *Star Trek*, l'innovation pousse les chercheurs à développer des scanners médicaux de poche reliés à un *smartphone*. Celui-ci est un concentré de technologies qui jouera certainement un rôle central dans la médecine de demain.

2.3.1. ECG sans fil

AliveCor, une firme Californienne, a développé une application et des électrodes plates pour *smartphone*. Le patient tenant son téléphone, en appuyant d'un doigt sur chaque électrode ou en le plaquant contre sa poitrine, voit son électrocardiogramme ainsi que sa fréquence cardiaque apparaître sur son écran. En quelques secondes, le tracé est enregistré et peut durer jusqu'à cinq minutes (figure 39) [101].



Figure 39 : Electrocardiogramme sur *smartphone* [102].

La FDA a homologué en décembre 2012 ce dispositif, vendu 150 €, qui a d'ailleurs obtenu un marquage CE en vue d'une commercialisation en Europe. AliveCor entend encourager les médecins à prescrire son dispositif aux patients souffrant de pathologies cardiaques et les patients à envoyer leur tracé afin que leur médecin les interprète en cas de malaise par exemple [101].

2.3.2. Check up par *smartphone*

Le premier *smartphone* médical grand public, LifeWatch®, a été présenté en décembre 2012. L'ECG, la fréquence cardiaque et respiratoire et la saturation du sang en oxygène sont mesurables et enregistrés par ce nouvel objet innovant. De plus, ce *smartphone* est muni d'un capteur infrarouge mesurant la température corporelle. Par ailleurs, des bandelettes réactives peuvent être introduites dans ce téléphone nouvelle technologie permettant de mesurer la glycémie sanguine. Chaque mesure est envoyée au *cloud* de l'entreprise et est analysée par un algorithme qui notifie le résultat directement à l'utilisateur [103]. Enfin, LifeWatch® a obtenu le marquage CE en décembre 2012 et est en attente de l'homologation américaine par la FDA. Son prix sera de 600 dollars et sa vente s'effectuera en partenariat notamment de réseaux de soins [104].

La société Scanadu partenaire de la NASA a développé son dispositif ScanaduScout® connecté par *bluetooth* à un *smartphone*. Présenté également en décembre 2012, cet appareil relève la température corporelle, la fréquence cardiaque, le transit du pouls, l'oxymétrie et est

en attente d'homologation par la FDA. Scanadu a également développé un second dispositif qui transforme le *smartphone* en lecteur d'analyse d'urine, permettant de diagnostiquer notamment une infection urinaire, une insuffisance rénale et détectant une grossesse. Scanadu annonce clairement dans son *trailer* vouloir créer des algorithmes décisionnels pour l'utilisateur dans une application, qui permettraient de l'orienter chez le médecin en cas de pathologie aiguë. Muni d'une application, le *smartphone* pourrait dépister, au lit du malade, une susceptibilité génétique à développer un effet indésirable redoutable vis-à-vis d'un médicament ou prédire la non-réponse au traitement envisagé, ou encore diagnostiquer en scannant une éruption cutanée et en questionnant l'utilisateur, une pathologie cutanée infectieuse [105].

3. Conclusion

Les nouvelles possibilités offertes par les tests rapides constituent un apport important au diagnostic et à la thérapeutique. Les perspectives de développement de ces méthodes sont très larges tant en termes de domaines qu'en termes de technologies. Alors que l'Amérique est tournée vers l'auto-surveillance guidée avec des dispositifs futuristes, la France reste frileuse dans sa réglementation autant sur les autotests que sur les *doctor's tests*. A l'aube de changements innovants, les tests rapides devraient être plus impliqués dans le système de soins français et dans les soins de premier recours. Ainsi, le pharmacien, acteur de ces soins de premier recours, rôle clé dans l'entrée dans le système de soins, devrait avoir sa carte à tirer dans l'utilisation et l'accompagnement des utilisateurs de TROD.

PARTIE III

TESTS RAPIDES D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE A L'OFFICINE : ETUDE PROSPECTIVE.

La situation officinale en France oblige les pouvoirs publics à revoir le rôle du pharmacien. Dans cette conjoncture, de nouvelles missions, comme on a pu l'expliquer, sont en réflexion. Ainsi, importés par la loi HPST, l'éducation thérapeutique et le bilan de médication ont vu le jour et commencent à être expérimentés. Néanmoins, le manque de moyens techniques et financiers, laisse le pharmacien peu impliqué et quelque peu négligeant dans le cadre de ces nouveaux rôles. La réflexion sur la place des tests rapides d'orientation diagnostique dans le cadre de la loi HPST est très justement et judicieusement soulevée aujourd'hui. Ils peuvent constituer, en effet, un support technique de cette loi.

L'arrêté du 11 juin 2013 faisant suite à la réforme de la biologie médicale délègue les tests capillaires d'évaluation de la glycémie et deux tests d'orientation diagnostique, l'un dans le cadre de la grippe, l'autre dans le cadre des angines streptococciques, aux pharmaciens d'officine [4]. Même si les aspects de prise en charge par la sécurité sociale et les modalités de rémunération officinale restent imprécises, et que la médiatisation d'un tel changement et les différentes transformations au sein des pharmacies tant en termes de formation que d'aménagement du local officinal, sont en réflexion, il est évident que cet arrêté soulève de nouvelles potentielles missions à l'avenir pour le pharmacien [1].

Dans cette partie, nous justifierons la pertinence des TROD dans le parcours de prévention et du système de soins, que ce soit auprès du patient, des médecins ou des biologistes, tout en argumentant une coopération pluridisciplinaire. Nous tenterons ensuite de réfléchir à la place que pourraient avoir d'autres TROD à l'officine, qu'ils soient à des fins d'orientation diagnostique ou de suivi afin qu'ils deviennent des moyens techniques d'application de la loi HPST à l'officine. Enfin, nous discuterons de l'application pratique de ces tests à la pharmacie d'officine.

1. Place des TROD dans le parcours des soins

1.1. Place des TROD dans la prévention à la pharmacie d'officine

La santé publique se définit comme une discipline transversale visant à protéger, à promouvoir, à informer et à restaurer la santé des populations. Celle-ci s'appuie sur des actions préventives et/ou curatives ciblant des facteurs engendrant une détérioration de l'état de santé, tant d'un point de vue individuel que collectif, environnemental que d'un milieu de vie. Depuis la loi HPST, la promotion et la prévention sont des concepts quotidiennement mis en place à l'officine.

En effet, le pharmacien est un professionnel de santé issu d'une formation pluridisciplinaire. Cette pluralité scientifique lui accorde une compétence tout à fait pertinente et justifiée d'acteur de prévention. De surcroît, l'officine est finalement l'un de ces rares lieux où chaque personne peut trouver librement et gratuitement des conseils objectifs, objectivés et scientifiques sur la santé. L'harmonieuse répartition géographique des pharmacies sur le territoire français permet un accès privilégié et efficace dans la promotion et l'information de la prévention. Enfin, en étant un acteur de coopération au sein même de la chaire de santé, le pharmacien d'officine constitue un relai indéniable dans la mise en place d'actions de santé publique. En redéfinissant le rôle du pharmacien, la loi HPST offre l'opportunité à ce professionnel de revaloriser sa position dans le système de soins. Ces actions de prévention, qu'elles qu'en soit le niveau, peuvent être mises en place à l'officine (Figure 40).



Figure 40 : Loi HPST et degrés de prévention à la pharmacie d'officine d'après [1].

Les tests rapides d'orientation diagnostique ou de suivi se doivent par définition d'être d'exécution simple et de permettre d'obtenir des résultats rapides, sensibles et spécifiques [71]. Ces derniers représentent un moyen technique permettant des actions de santé publique, puisque les pathologies dans lesquelles ils interviennent intéressent tout particulièrement la prévention (Figure 41).

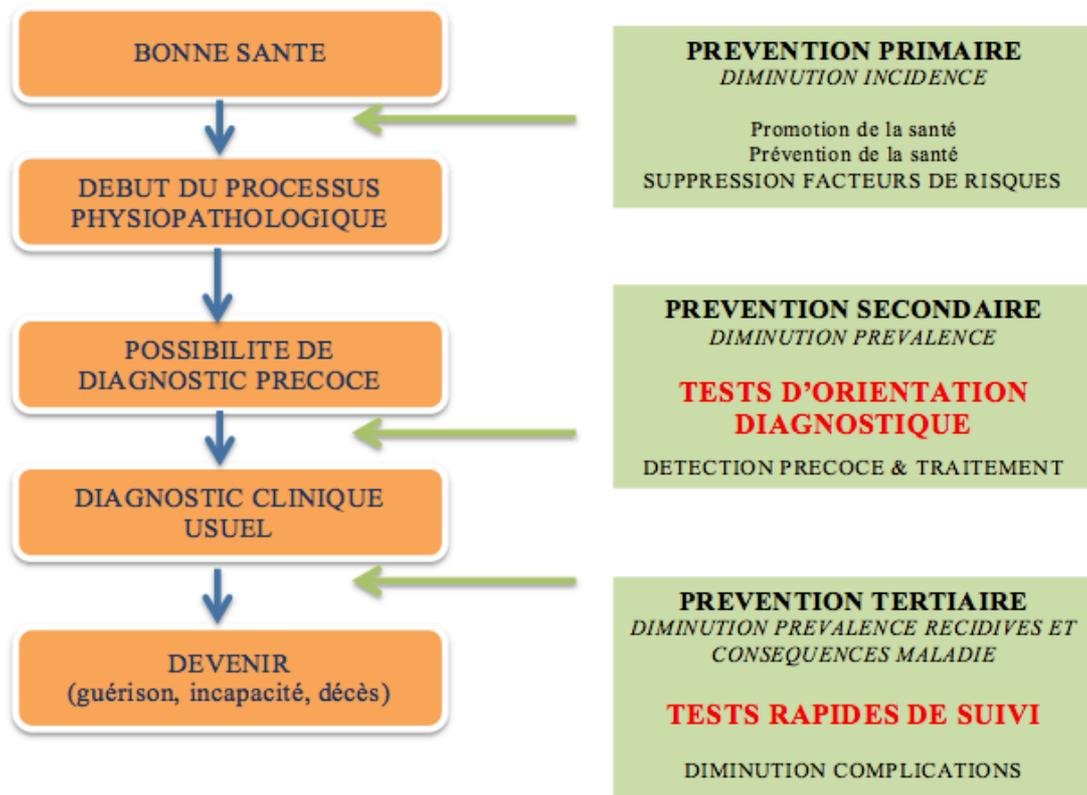


Figure 41 : Place des TROD dans la prévention à la pharmacie d'officine d'après [1].

1.1.1. Place des TROD dans la prévention primaire

La prévention primaire est définie comme un ensemble d'actions visant à diminuer l'incidence d'une pathologie dans une population, c'est-à-dire à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas. Il s'agit surtout d'une promotion et d'une éducation individuelles, mais également environnementales et sociétales [106]. Par exemple, dans le cadre d'une politique de réduction de l'incidence des cancers du poumon, l'éducation portera sur l'éradication des facteurs de risques tels que l'arrêt du tabac.

La promotion de la santé pourra être envisagée par cette éducation à l'utilisation des TROD par le pharmacien d'officine.

1.1.2. Place des TROD dans la prévention secondaire

La prévention secondaire permet, elle, de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Ainsi, elle prend en compte toutes les mesures destinées à dépister, le plus précocement possible, les prodromes ou l'apparition d'une pathologie afin de s'opposer à son évolution [106]. Elle recouvre également les actions destinées à agir au tout début de

l'apparition d'une maladie. Ainsi, la prévention secondaire peut rimer avec dépistage et diagnostic précoce, certains tests rapides en représentant des moyens techniques. Par exemple, depuis les années 2000, après une augmentation des résistances bactériennes en France, une politique de diminution de prescription des antibiotiques a été instaurée afin d'en préserver l'efficacité. Celle-ci, passant par le slogan « les antibiotiques, c'est pas automatique » et par l'initialisation de tests de diagnostic rapide chez le médecin, notamment dans le cadre des angines streptococciques, a permis de réduire la consommation totale d'antibiotiques de 16% entre 2000 et 2010 [107]. Il s'agit ici d'une politique de prévention secondaire individuelle visant à diagnostiquer des pathologies infectieuses dont la cause est bactérienne et relevant d'une guérison par antibiothérapie. Il s'agit également d'une prévention collective tertiaire dont le but est de diminuer la recrudescence des souches résistantes. Cette politique est toujours d'actualité et est maintenant appliquée à l'officine avec la parution de l'arrêt du 15 juin 2013 au Journal Officiel où le pharmacien d'officine peut effectuer des actions d'orientation diagnostique dans le cadre des angines streptococciques et de la grippe par le biais des TROD [4].

1.1.3. Place des TROD dans la prévention tertiaire

La prévention tertiaire, quant à elle, cherche à faire diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population et à réduire les complications, invalidités ou rechutes, consécutives à la maladie [106]. Dans le cas du pharmacien officinal, l'éducation thérapeutique et le suivi du patient sont un exemple de prévention tertiaire. De surcroît, cet acteur de santé publique se trouve depuis la parution de l'arrêté du 15 juin 2013, autorisé à effectuer un test rapide capillaire d'évaluation glycémique dans le cadre d'une pathologie déclarée : le diabète non insulino-dépendant.

1.1.4. Place des TROD dans la prévention quaternaire

La prévention quaternaire est une notion récente, désignant l'ensemble des soins palliatifs auprès de patients qui ont dépassé le stade des soins curatifs et qui se trouvent en phase terminale. Elle inclut aussi l'accompagnement des patients en fin de vie. Cette prévention est également définie comme l'ensemble des actions instaurées permettant d'identifier un risque de surmédicalisation et de surmédication. Elle a pour but d'atténuer ou d'éviter les conséquences d'intervention et de médication inutiles ou excessives. Elle se rapproche ainsi de la prévention de la iatrogénèse due à une surmédication [108]. A l'officine, le

pharmacien intervient rarement dans ce cadre. L'utilisation des TROD n'apparaît ainsi pas nécessaire.

1.2. Place des TROD officinaux dans le parcours de soins

1.2.1. TROD à l'officine : entrée dans le parcours de soins

L'utilisation des TROD à l'officine doit s'inscrire dans un parcours de soins pluridisciplinaire. En effet, la vocation d'un tel test n'est pas purement diagnostique, mais de constituer un moyen technique d'orientation diagnostique. Ainsi, après l'avoir utilisé, le pharmacien orientera, ou non, le patient vers un autre professionnel de santé. Ces notions de « filtre » et de « guide » du parcours de soins ne sont pas inconnues pour l'officine. Elles sont ancrées, au contraire, dans une coopération pluridisciplinaire où chaque professionnel de santé possède un rôle précis en fonction de ses compétences propres et de son champ d'activité. Par conséquent, la réalisation de tests rapides par le pharmacien n'a pas à avoir vocation de substitution de l'activité du médecin généraliste ou du biologiste. Aussi, l'utilisation de ces tests ne tend pas à désacraliser ou à vulgariser l'acte médical ou l'acte biologique. Face à la conjoncture particulière de la santé, tant en termes de déserts médicaux que d'accès difficile aux soins de premier recours, le rôle du pharmacien dans le cadre des TROD est strictement supplétif et s'inscrit dans une volonté de collaboration, de coordination et de coopération interprofessionnelles (Figure 42).

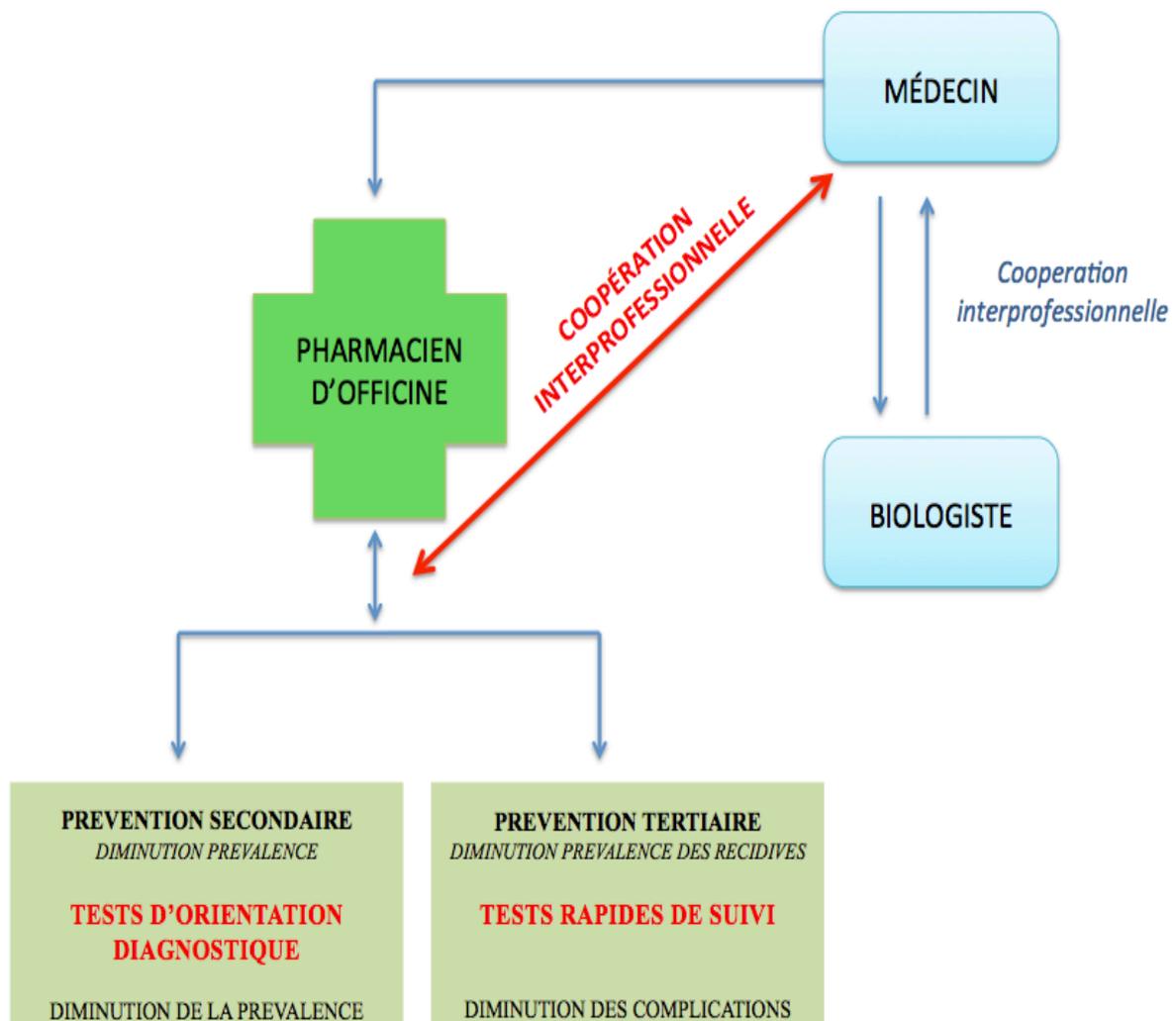


Figure 42 : Prévention pluridisciplinaire et TROD à la pharmacie d'officine d'après l'IGAS [1].

Par sa proximité, ses vastes horaires d'ouverture et sa répartition harmonieuse sur le territoire, le pharmacien d'officine représente au mieux le premier portail du parcours de soins dans le cadre de certaines pathologies où le TROD représente un moyen d'entrée.

1.2.2. Coopération interdisciplinaire autour du TROD

La coopération interdisciplinaire n'est pas une notion inconnue. Issue de la loi HPST, elle s'est progressivement mise en place. Cette partie argumentera l'intérêt de la création d'un protocole de coopération entre le médecin et le pharmacien dans le cadre de l'utilisation des TROD.

1.2.2.1. Enjeux

« *La coopération place le patient au cœur de la chaîne des soins. La coordination entre professionnels de santé permet de répondre au mieux aux attentes des patients, qui sont l'absence de parcours de soins morcelés* », indique Isabelle Adenot, présidente du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens [109]. Ainsi, l'enjeu de la démarche de coopérations entre professionnels de santé est d'optimiser les parcours de soins et d'apporter une meilleure réponse aux attentes du patient. Il s'agit de permettre aux professionnels de se centrer sur les activités où leurs compétences sont propres et de faciliter les évolutions des métiers de la santé, sous la pression de la conjoncture actuelle de la santé [110]. En pratique, cette coopération permet de dégager du temps médical sur le temps disponible d'autres professions et, surtout, d'assurer une meilleure coordination des parcours de soins et une prise en charge globale efficace et de qualité. Les TROD entrent donc véritablement dans ces enjeux.

1.2.2.2. Cadre réglementaire

L'article 51 de la loi HPST de 2009 pose le cadre juridique et la définition des coopérations entre professionnels de santé. Elle permet aux professionnels de santé de « s'engager, à leur initiative, dans une démarche de coopération ayant pour objet d'opérer entre eux des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganiser leurs modes d'intervention auprès du patient » [2]. Codifié en article L.2011-1 du CSP, la notion de protocole de santé apparaît : « les professionnels de santé peuvent s'engager, à leur initiative, dans une démarche de coopération ayant pour objet d'opérer entre eux des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganiser leurs modes d'intervention auprès du patient. Ils interviennent dans les limites de leurs connaissances et de leur expérience ainsi que dans le cadre des protocoles définis aux articles L. 4011-2 et L. 4011-3. Le patient est informé, par les professionnels de santé, de cet engagement dans un protocole impliquant d'autres professionnels de santé dans une démarche de coopération interdisciplinaire impliquant des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganisation de leurs modes d'intervention auprès de lui ». L'ARS s'assurera que ces protocoles qui lui sont soumis répondent bien à un besoin de santé exprimé au niveau régional ou national avant de les transmettre à la HAS. Ces protocoles devront définir l'objet et la nature de la coopération (disciplines ou pathologies), les actes dérogatoires concernés, ainsi que le lieu et le champ d'intervention des professionnels. Il pourra s'agir d'organiser une nouvelle répartition de tâches ou d'activités dans une logique de substitution ou bien de répartir de nouvelles tâches émergentes, actes ou activités, dans une logique de diversification des activités. Ces protocoles doivent aussi permettre de valoriser des pratiques existantes non

reconnues. Il pourra s'agir, pour améliorer la qualité des soins, de cibler le développement de certaines activités comme l'éducation thérapeutique et/ou la réorganisation de la prise en charge des patients comme le suivi des malades chroniques par exemple [111]. De plus, l'arrêté du 28 mars 2012 modifie la loi du 31 décembre 2009 relatif à la procédure applicable aux protocoles de coopération entre professionnels de santé. Il introduit une étape préalable. En effet, les professionnels de santé intéressés adressent au directeur général de l'Agence Régionale « une lettre d'intention [...] dans laquelle ils précisent l'objet et la nature de la coopération qu'ils entendent engager. Le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé les informe des suites qui seront réservées à leur projet. Ils soumettent alors un protocole de coopération à l'Agence Régionale de Santé, en application de l'article L. 4011-2 du code de la santé publique et renseignent un modèle type de protocole élaboré par la Haute Autorité de Santé » [112].

1.2.2.3. Protocoles pluridisciplinaires de soins de premier recours

1.2.2.3.1. *Caractéristiques*

L'HAS a initié des protocoles pluriprofessionnels de soins de premier recours (PPSPR) qui représentent un schéma de prise en charge optimale par une équipe pluriprofessionnelle sous la juridiction de l'article L.4011-2 [111]. Ils décrivent l'expression d'un accord local et documenté, pour proposer des solutions aux problèmes de prise en charge et favoriser l'harmonisation des pratiques [113]. Concrètement, une quarantaine de projets de protocoles a été soumise et une quinzaine, majoritairement hospitaliers, sont opérationnelle. Actuellement, certains protocoles pluriprofessionnels recensés par la fédération française des maisons et pôles de santé peuvent inclure le pharmacien, dans les domaines suivants : les AVK, le diabète non insulino-dépendant, l'hypertension, les plaies chroniques et les vaccinations. Outre la coopération qui est instaurée entre ces corps de métiers, le PPSPR représente également une démarche qualité de prise en charge. Non obligatoire actuellement, il pourrait s'étendre à d'autres domaines et pourrait certainement se faire accréditer dans le cadre d'un management de la qualité.

1.2.2.3.2. *Etapes d'élaboration d'un protocole pluridisciplinaire*

L'HAS a mis à disposition des fiches méthodologiques donnant les étapes d'élaboration d'un PPSPR qui décrivent un certain nombre de caractéristiques autorisant et initiant un PPSPR : les critères de choix d'un thème de protocole, ses objectifs, ses critères d'acceptabilité en termes de qualité et ses conditions de mise en œuvre [114].

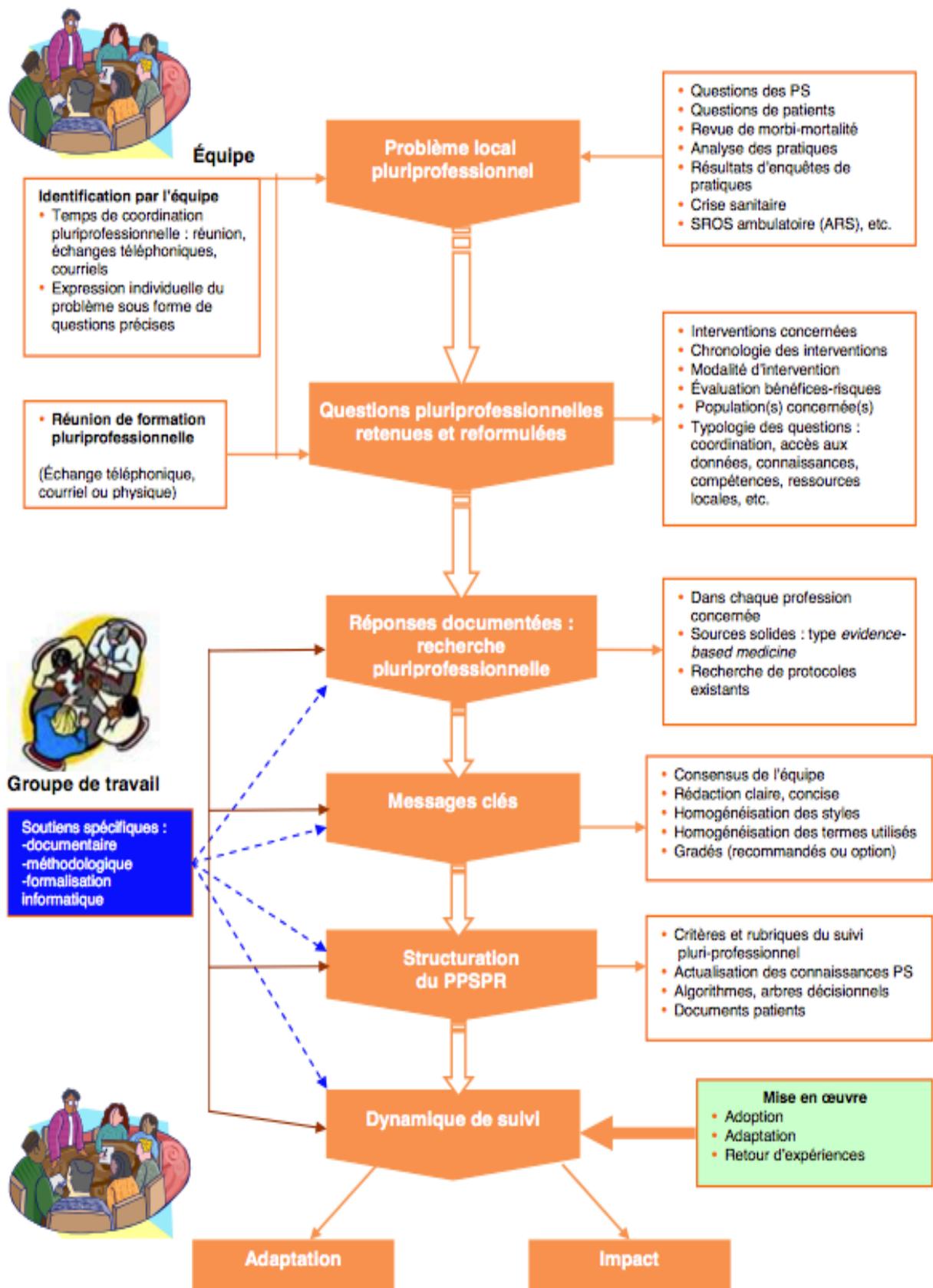


Figure 43 : Etapes d'élaboration d'un PPSPR [114].

1.2.2.3.3. *Critères de choix d'un thème d'un PPSPR*

Le choix du thème doit porter sur un besoin fréquemment exprimé par les professionnels de santé concernés ou sur une priorité de santé nationale ou régionale. Il doit être ciblé en questions ou problèmes à résoudre avec un champ correctement référencé notamment des Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP). Par ailleurs, le thème doit porter sur une nouveauté ou un écart avec les pratiques recommandées. Enfin, son intégration doit être aisée dans la pratique par la mise en œuvre d'outils pluriprofessionnels permettant une bonne coordination afin d'améliorer un parcours de soins ou un service rendu. Aussi, la mesure de son impact doit être possible [114].

1.2.2.3.4. *Objectifs du PPSPR*

Le PPSPR, dans le cadre de ce thème, se doit de proposer un certain nombre de supports : des arbres décisionnels coordonnés, des aides mémoires informatisés aux professionnels de santé, intervenant dans une démarche pluridisciplinaire de prise en charge de pathologies courantes, de prévention ou d'éducation thérapeutique et des guides pour le patient. De plus, les recommandations de bonnes pratiques (RBP) doivent être prises en compte afin d'harmoniser leur mise en œuvre par différents professionnels de santé aux actions coordonnés. Enfin, le protocole doit être informatisé et diffusable [114].

1.2.2.3.5. *Qualité de l'élaboration du protocole*

Une expertise scientifique garante de l'acceptabilité et de la faisabilité du PPSPR doit être effectuée afin de sélectionner les recommandations pertinentes et les approprier au protocole sous forme de messages clés pour les professionnels de santé. Enfin, une veille documentaire doit mettre à jour ces recommandations et ces outils. Aussi, les résultats de la mise en œuvre seront à restituer aux autorités de santé [114].

1.2.2.4. PPSPR dans le cadre des TROD à l'officine

Il ne faut pas oublier qu'en étant un portail des soins de premier recours, le pharmacien peut être le promoteur d'un PPSPR : « *Le pharmacien ne doit pas hésiter à recueillir les attentes des patients de son officine, concernant une prise en charge adaptée et coordonnée entre professionnels. Après avoir ciblé la ou les pathologies chroniques pour lesquelles il souhaite développer un projet, la seconde étape est celle du rapprochement avec les professionnels de santé concernés, avec lesquels doit se bâtir cette coopération. Une occasion de susciter une*

motivation collective », explique Jérôme Parésys-Barbier, président du conseil central de la section D des pharmaciens [109].

Les TROD à l'officine représentent potentiellement un thème de PPSPR car ils nécessitent une coopération interdisciplinaire entre le médecin et le pharmacien voire d'autres professions et ont un intérêt de santé publique selon la pathologie étudiée. De plus, ils possèdent un champ référencé et des Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) et ils représentent une nouveauté dans les pratiques du pharmacien. Par ailleurs, ils peuvent être facilement intégrables à l'officine et chez le médecin par la mise en oeuvre d'outils de soins. Enfin, leur impact est mesurable.

Avec l'arrêté du 11 juin 2013 autorisant certains tests aux pharmaciens d'officine et ces outils de coopération [4], les TROD pourraient s'inscrire dans le cadre d'un nouveau protocole en fonction de la pathologie qu'ils diagnostiquent ou suivent. Par exemple, dans le protocole des AVK, les tests de suivi pourraient permettre à ce protocole d'avoir un outil supplémentaire : la mesure d'un INR lors d'une éducation thérapeutique avec un pharmacien. Ou encore, pour valoriser l'arrêté du 11 juin 2013 autorisant l'orientation diagnostique des angines, un PPSPR entre le pharmacien et le médecin pourrait être mis en place dans une politique de réduction de la consommation des antibiotiques. Il serait possible d'entrevoir des fiches de suivi comme celle proposée figure 44.

Ainsi, avec la redéfinition du rôle du pharmacien, l'autorisation par le cadre réglementaire, la possibilité de coopération revalorisant chaque corps de métier et ne substituant aucun acte médical ou biologique, les TROD peuvent véritablement trouver leur place à la pharmacie d'officine. Ils peuvent, en effet, devenir un outil technique de prévention permettant l'entrée dans le parcours de soins. Toutefois, le champ et les domaines de leurs actions doivent être définis afin qu'ils aient une véritable vocation de moyens techniques de santé publique.

CODE COULEUR Texte libre Ne pas toucher Liste de choix Complication / contre-indication à risque majeur

IDENTITE DU PATIENT **LES REFERENTS (PROFESSIONNELS DE SANTE & PROCHE DU PATIENT)**

<p>Maison de santé </p> <p>Région </p>	<p>NOM du médecin traitant </p> <p>Son téléphone </p>	<p>Coordonnées actualisées du patient ? TEL </p> <p>Code du patient </p> <p>Sexe </p>	<p>NOM d'un autre professionnel de santé référent </p> <p>Sa spécialité </p> <p>Téléphone </p>
<p>Date de naissance JJ MM AAAA</p> <p>Âge </p>	<p>NOM d'une autre personne référente </p> <p>Téléphone </p>		

GESTION DES RISQUES : contre indications et antécédents

	<i>Résultat post investigation</i>
Antécédents personnels de RAA	
Antécédents familiaux de RAA	
Antécédents de cardiopathies	
Insuffisance rénale	
Grossesse	
Associations médicamenteuses	
Allergies	
Niveau de compréhension du patient ou du référent	

TRAÇABILITE ET QUALITE DU TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Test rapide	Procédure	Opérateur	Qualité de fonctionnement +/-												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Identification du test (marque, référence)</td> <td style="width: 50%; background-color: yellow;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">N° de lot et péremption</td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> </table>	Identification du test (marque, référence)		N° de lot et péremption		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Date du test</td> <td style="width: 50%; background-color: yellow;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Matrice</td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> </table>	Date du test		Matrice		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 100%; padding: 2px;">Identification de l'opérateur (nom et qualité)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> </table>	Identification de l'opérateur (nom et qualité)		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%; padding: 2px;">Contrôle interne</td> <td style="width: 20%; background-color: yellow;"></td> </tr> </table>	Contrôle interne	
Identification du test (marque, référence)															
N° de lot et péremption															
Date du test															
Matrice															
Identification de l'opérateur (nom et qualité)															
Contrôle interne															

RÉSULTAT DU TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Positif Négatif</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Résultat</td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> </table>		Positif Négatif	Résultat		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Interprétation</td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> </table>	Interprétation		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;"></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Identification du médecin</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Relai par le médecin</td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> </table>		Identification du médecin	Relai par le médecin	
	Positif Négatif											
Résultat												
Interprétation												
	Identification du médecin											
Relai par le médecin												

Figure 44 : Exemple de proposition d'une fiche de coopération entre le médecin et le pharmacien dan cadre des TROD des angines d'après [113, 114].

2. Les domaines d'application des tests rapides à l'officine

Dans cette partie à la fois analytique et prospective, nous tenterons d'évoquer la potentialité d'extension de l'utilisation des tests rapides à de nouveaux domaines appliqués à l'officine, en y démontrant un intérêt de santé publique.

2.1. Discussion autour des domaines applicables aux TROD à l'officine

Beaucoup de TROD existent actuellement, mais ne sont pas tous applicables à la pharmacie d'officine. Afin d'en inclure les plus efficaces en termes de santé publique et les plus adaptés à l'officine, un certain nombre de critères ont été définis.

2.1.1. Critères de choix des domaines d'application des TROD

2.1.1.1. Caractéristiques des TROD utilisés

Afin de permettre une praticabilité officinale, les TROD doivent être performants. En effet, les sensibilités, les spécificités, les valeurs prédictives positives et négatives doivent être suffisamment correctes pour éviter les faux négatifs, les faux positifs et les réactions croisées. Ainsi, l'interprétation, en plus d'être simple, doit être suffisante pour apporter une orientation diagnostique fiable. Par ailleurs, la simplicité d'exécution et l'obtention rapide d'un résultat sont également nécessaires à leur utilisation officinale.

Premier critère recommandé : les TROD doivent être performants, simples d'exécution et l'obtention du résultat doit être rapide.

Deuxième critère recommandé : l'interprétation des résultats doit être facile.

2.1.1.2. Matrice des TROD

2.1.1.2.1. *Matrice directe*

L'obtention de la matrice par le pharmacien d'officine doit être aisée. En effet, les pathologies dont les diagnostics nécessitent des prélèvements naso-pharyngés, de salive, d'urine et d'une goutte de sang représentent un critère d'inclusion à l'application officinale. *A contrario*, l'échantillon de selles, par exemple, est compliquée d'obtention et relève de la biologie médicale. Le cas des prélèvements génitaux, dans le cadre des IST, est discutable. Même si le bénéfice de l'impact du test sur la collectivité prime, le pharmacien d'officine n'est pas formé pour utiliser un spéculum. De surcroît, la collection de la matrice ne doit pas être invasive.

Pour exemple, la place des tests nécessitant une prise de sang resterait au laboratoire de biologie médicale, puisque la prise de sang n'est pas permise à l'officine.

2.1.1.2.2. *Matrice indirecte*

Une matrice indirecte est une matrice primaire, obtenue directement chez un patient, sur laquelle on a opéré une transformation pour en dégager des éléments plus simples. Par exemple, le sérum est issu de la centrifugation après coagulation du sang. Ces opérations ne sont pas possibles à la pharmacie car elles relèvent des pratiques du biologiste. Donc, les TROD utilisant cette matrice indirecte ne sont pas applicables à l'officine.

Troisième critère recommandé : l'obtention de la matrice doit être aisée et non invasive.

Quatrième critère recommandé : l'obtention du résultat doit être directe (sans transformation) et rapide. Ainsi, l'échantillon peut être naso-pharyngé, salivaire, urinaire et sanguin (goutte de sang).

2.1.1.3. Intérêt du test officinal en santé publique

L'application à l'officine doit montrer un intérêt pour la collectivité, qu'il soit préventif ou économique.

2.1.1.3.1. *Intérêt de santé pour la collectivité*

Si le diagnostic précoce d'une maladie permet une prise en charge plus rapide et plus précise avec une diminution de consommation de certains médicaments comme les antibiotiques, son intérêt est important pour la santé publique. En effet, la prévalence et l'incidence d'une pathologie constituent des critères d'application des TROD à l'officine. Enfin, dans le cadre des tests de suivi, si la iatrogénie d'un traitement est à la fois grave et élevée ou que sa mauvaise observance peut engendrer un facteur de risques pour le patient, ces tests sont alors intéressants pour la collectivité.

Certaines pathologies sont spontanément résolutive. L'utilisation de TROD n'est alors pas justifiée. Par exemple, les brûlures d'estomac sont la plupart du temps bénignes. L'étiologie infectieuse (*Helicobacter pylori*) est rare et son diagnostic se fait systématiquement en regard de la clinique. Ainsi, le diagnostic global de cette pathologie doit être effectué par un médecin et un biologiste. De par sa faible incidence de 0,5 % dans les pays industrialisés et du

fait qu'il relève de la médecine et de la biologie, le TROD d'*Helicobacter pylori* n'est pas applicable à l'officine [115].

2.1.1.3.2. *Intérêt économique pour la collectivité*

L'impact des TROD en économie de santé doit être positif : ces tests ne doivent pas être onéreux. En outre, l'entrée dans le parcours de soins par ces tests doit être économiquement justifiée.

Cinquième critère recommandé : le TROD doit avoir un rôle complémentaire et non substitutif du médecin et du biologiste.

Cinquième critère recommandé : le TROD doit avoir un impact en santé publique (diminution de la prévalence ou de l'incidence élevées, diminution de la iatrogénie, diminution de résistances bactériennes).

Sixième critère recommandé : le TROD doit avoir un impact en économie de santé.

2.1.1.4. Domaines d'application

Dans le domaine de la prévention secondaire, les TROD impliqués en l'infectiologie et notamment dans le cadre des angines, de la grippe, du tétanos, de chlamydie, du VIH ainsi que dans les campagnes de dépistage du diabète et du cholestérol (facteurs de risques cardiovasculaires) et enfin dans la médecine du voyage sont retenus. Ces pathologies et leurs tests répondent aux critères cités ci-dessus, autant en termes de technique qu'en termes de santé publique. Enfin, dans le domaine de la prévention tertiaire, les tests répondant aux recommandations ci-dessus sont impliqués dans le suivi du diabète et de ses traitements et le suivi des AVK.

2.2. Utilisation de TROD dans le cadre des préventions primaire et secondaire

2.2.1. En infectiologie

L'incertitude diagnostique, notamment en infectiologie, est pourvoyeuse de prescriptions médicamenteuses inutiles et de demandes d'examens complémentaires superflus. De plus, la clinique est parfois insuffisante pour distinguer les infections virales des infections bactériennes. Les TROD sont des outils techniques permettant d'orienter l'étiologie de la souche en cause. Le plan 2011-2016 de réduction de la consommation des antibiotiques encourage le développement de ces TROD adaptés à de nouvelles pathologies, en améliorant leur accessibilité logistique et leur praticabilité [116].

2.2.1.1. Orientation diagnostique d'une angine

Depuis plus de dix années, la lutte contre le développement des résistances aux antibiotiques a constitué une des priorités des pouvoirs publics français. Sous l'égide du Ministère de la Santé, un troisième plan de réduction de la consommation des antibiotiques a été instauré sur la période 2011-2016. Celui-ci vise à améliorer la prise en charge des patients et à préserver l'efficacité des antibiotiques [107].

Les campagnes grand public « les antibiotiques, c'est pas automatique » de la CNAMTS et la mise à la disposition des médecins de TROD des angines ont contribué à une diminution de 16,7 % de la consommation des antibiotiques en ville, soit 17 700 000 prescriptions évitées [107]. La France reste néanmoins au quatrième rang des pays consommateurs d'antibiotiques en Europe, avec 100 millions de boîtes par an, dont 30 % de traitements inappropriés. L'acuité du problème et la gratuité des tests ne semblent pas toujours constituer des facteurs de motivation suffisants pour les médecins qui reprochent aux TROD, sa durée, augmentant de sept minutes la consultation. Par ailleurs, lorsque le test s'avère négatif, le médecin devra prendre un temps d'explication pour le patient qui est très demandeur d'une prescription d'antibiotiques [117].

C'est pourquoi les nouvelles campagnes de l'Assurance maladie visent aussi à induire la demande de TROD par les patients eux-mêmes auprès des praticiens et à instaurer ce dépistage à la pharmacie. L'arrêté du 11 juin 2013 autorise désormais le pharmacien d'officine à effectuer un test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoques du groupe A (SGA) [4].

2.2.1.1.1. *Epidémiologie*

L'angine est une maladie infectieuse fréquente en médecine générale puisqu'on estime qu'il y a environ 9 millions d'angines par an en France. Son étiologie est majoritairement d'origine virale, de 50 à 90 % selon l'âge du patient. L'étiologie bactérienne repose, elle, de 25 à 40 % de toutes angines confondues chez l'enfant et de 10 à 25 % chez l'adulte, sur le SGA. Les autres agents sont rares [118].

Excepté en cas de surinfection, les angines virales ont spontanément résolutive, alors que les angines à SGA peuvent engendrer des complications notamment cardiaques et rénales définitives, justifiant l'antibiothérapie. Jusque lors, tant que les médecins ne pouvaient établir l'identification de l'agent pathogène, le traitement systématique par antibiotiques était recommandé par prudence. La stratégie s'est inversée avec l'avènement des TROD. La recommandation d'antibiothérapie repose donc sur les angines à SGA identifiées par un TROD [118].

2.2.1.1.2. *Pathologie et étiologie*

2.2.1.1.2.1. *Agents pathogènes*

Des virus sont de loin les principaux agents pathogènes des angines. Il s'agit notamment d'adénovirus, de rhinovirus, de virus influenza (virus grippal) ou para-influenza. Dans les autres cas, des bactéries sont impliquées comme les Streptocoques des groupes A, G ou C, *Haemophilus influenzae*, *Brahmella catarrhalis*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Les angines à streptocoques du groupe A Lancefield constituent l'étiologie bactérienne la plus fréquente. Ce sont des cocci à Gram positif disposés le plus souvent en chaînette, appelés aussi *Streptococcus pyogenes*. Ces bactéries sont strictement humaines et se propagent par voie aérienne ou par contact direct dans l'entourage des enfants ou des adultes [119].

2.2.1.1.2.2. *Tableau clinique*

Le tableau clinique classique des angines repose sur une altération de l'état général, une fièvre, des douleurs pharyngées exacerbées par la déglutition, une ou plusieurs adénopathies cervicales satellites sensibles et des modifications de l'aspect de l'oropharynx. Des vomissements, une anorexie, une éruption cutanée, des douleurs abdominales peuvent également être présentés. Lors de l'examen à l'abaisse-langue, les amygdales sont érythémateuses ou érythématopultacées, ces deux aspects ne préjugant pas de l'étiologie bactérienne ou virale de l'angine. D'ailleurs, le seul tableau clinique spécifique d'une

étiologie bactérienne précise est la scarlatine. D'autre part, devant toute angine, l'histoire de la maladie doit être explicitée et les antécédents médicaux personnels et familiaux notifiés [118].

2.2.1.1.2.3. Complications

Les complications sont le fait des angines bactériennes et notamment des streptocoques du groupe A. L'incidence des complications loco-régionales suppuratives est d'environ 0,3 % et se caractérisent par un phlegmon péri-amygdalien, un abcès rétro-pharyngé, une adénite cervicale, une otite, une sinusite, une mastoïdite ou une cellulite cervicale. Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours et même en l'absence d'antibiothérapie. Cependant, elles peuvent être inhérentes à des complications potentiellement graves : les syndromes post-streptococciques. Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) touchant avec prédilection l'enfant et dont le pronostic repose sur l'atteinte cardiaque, peut évoluer de manière chronique vers une cardiopathie rhumatismale, pouvant être à l'origine d'une insuffisance cardiaque fatale. La glomérulonéphrite aiguë (GNA) entraîne, elle, des lésions glomérulaires rénales. Ainsi, la prévention de ces complications due au SGA justifie la mise en œuvre d'une antibiothérapie [120, 121].

2.2.1.1.3. TROD dans le cadre des angines

L'enjeu des TROD est double. Effectivement, ils permettent d'éviter le défaut de traitement et donc le risque de complications, le traitement inapproprié entraînant des résistances et les coûts induits.

2.2.1.1.3.1. Contexte juridique

L'arrêté du 11 juin 2013 autorise désormais le pharmacien d'officine à effectuer un test oropharyngé d'orientation diagnostique des angines à SGA dans un local de confidentialité [4]. En fonction de l'étiologie résultante du TROD, il orientera le patient ou non vers un médecin afin qu'il obtienne une antibiothérapie.

2.2.1.1.3.2. Contexte d'utilisation du TROD

Devant une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée, il est recommandé de pratiquer un TROD chez tous les enfants à partir de 3 ans et chez les adultes ayant un score de Mac-Isaac supérieur à 2 (figure VII). Les patients ayant un score de Mac-Isaac inférieur à 2 ont, au maximum, une probabilité d'infection à SGA de 5 %. Un tel score, chez l'adulte, permet de décider de ne pas faire de test rapide et de ne pas prescrire d'antibiotiques [118].

Paramètres	Score
Fièvre supérieur à 38°C	1
Absence de toux	1
Adénopathies cervicales sensibles	1
Exsudat amygdalien	1
Age : de 15 à 44 ans	0
supérieur à 45 ans	-1
Total	

Table VII : Score de Mac-Isaac [118].

Seul un TROD positif confirme l'étiologie à SGA et justifie la prescription d'antibiotiques, donc l'orientation par le pharmacien vers un médecin. *A contrario*, un TROD négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique. Seuls les traitements antalgiques et antipyrétiques sont utiles. Parmi les innombrables causes d'angines aiguës, seules les angines à streptocoque du groupe A sont confirmées par la positivité du TROD [118].

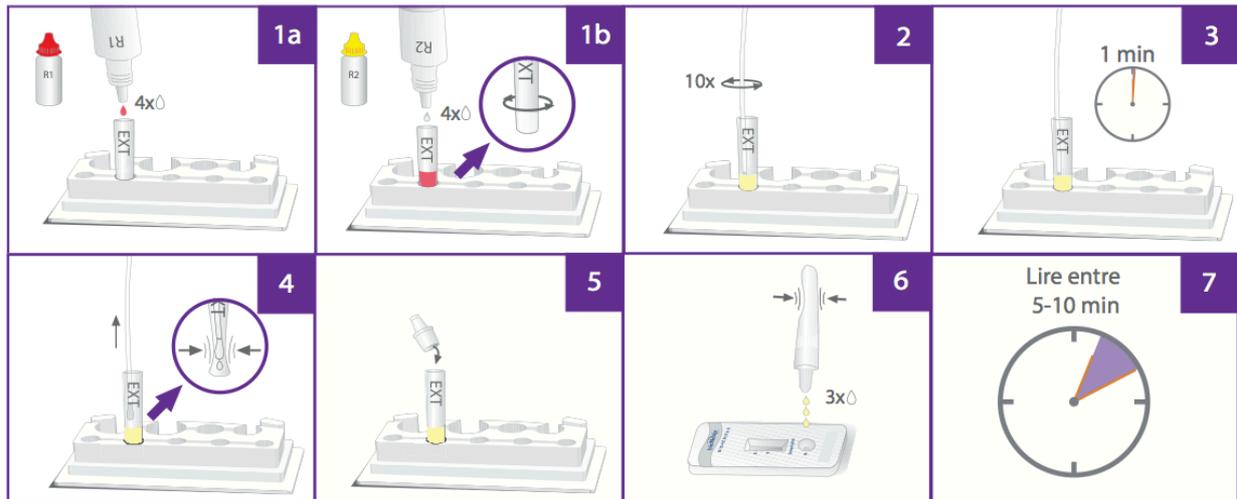
2.2.1.1.3.3. Principe du TROD

Actuellement, en France, le test Streptatest® est distribué gratuitement au corps médical. D'ailleurs, le tableau VIII regroupe les TROD existants et leurs caractéristiques.

Nom	Fabricant, pays (distributeur en France)	Seuil de détection	Caractéristiques
Link2™ Strep A Rapid Test	BD Diagnostics, US (Becton Dickinson)	2.5×10^5	Sensibilité : 90,2 % Spécificité : 98,1 %
BioNexia® Strep A dipstick	bioMérieux, France (bioMérieux)	1×10^5	Sensibilité : 97 % Spécificité : 95 %
Quick vue dipstick ® Strep A test	Alere GmbHPB, Suisse (PBS Organics)	5×10^5	Sensibilité : 92 % Spécificité : 98 %
Streptatest®	Dectra Pharm, France (Dectra Pharm)	1×10^5	Sensibilité : 96,8 % Spécificité : 94,7 %

Table VIII : Exemple de tests existants sur le marché français [122].

La trousse de ces TROD comporte des tubes à essai, deux flacons de réactifs, des écouvillons stériles et des bandelettes immunochromatographiques. Ces dernières permettent la détection d'un antigène spécifique du SGA, le polysaccharide C constituant de la paroi bactérienne. Le prélèvement se fait par écouvillonnage des amygdales et de la paroi postérieure du pharynx, en évitant de toucher la bouche, les dents et la langue. L'antigène est ensuite extrait en immergeant l'écouvillon dans la solution d'extraction, pendant une minute. Enfin, ce dernier extrait est mis en contact avec le système immunochromatographique. Cette procédure est présentée figure 45 [123].



EXT : tube d'extraction C : Zone Contrôle / T : Zone Test / S : Zone Spécimen

Figure 45 : Procédure de détection du SGA par immunochromatographie. Exemple du test BioNexia® [124].

En permettant de dépister de façon plus fiable les SGA les TROD pourraient entraîner une économie de 70 à 80 % des antibiotiques prescrits pour angine. Utilisés à large échelle en France, ils ont permis une diminution sensible de la consommation globale d'antibiotiques et leur utilisation a été considérée par les médecins comme un progrès pour la prise en charge des angines. Par ailleurs, ces tests sont très peu onéreux : environ 2 €, contre environ 30 € pour la culture. L'intérêt de ces TROD est donc individuel, collectif et économique [123].

2.2.1.1.3.4. Limites de TROD

En pratique clinique, la durée du test peut être un frein à son utilisation. Par ailleurs, la spécificité des TROD du SGA est en moyenne de 95 %. Ainsi, certains patients auront un test positif alors que la culture de prélèvement de gorge est négative pour cette même souche. Ces faux positifs sont expliqués par des réactions antigéniques croisées. En effet, le polysaccharide C détecté est, en théorie, l'antigène de la paroi de *Streptococcus pyogenes*. Néanmoins, il a été montré que cet antigène pouvait être également porté par les streptocoques du groupe *milleri*. D'autre part, le TROD peut également réagir en présence de l'antigène cible, même si la bactérie est non-viable ou morte engendrant ces mêmes faux positifs. Avec une spécificité de 95 %, ceux-ci restent rares et leur poids dans le nombre des antibiothérapies inutiles prescrites dans le cadre des angines est donc minime [125].

2.2.1.1.4. TROD de l'angine à l'officine

Chaque année, depuis 2008, entre 1,5 et 1,9 millions de TROD sont commandés à l'Assurance maladie. Or, seuls 25 % des généralistes et 34 % des pédiatres déclarent les

utiliser en aide à la prescription d'antibiotiques. Selon une enquête CNAMTS, seuls 16 % des généralistes interrogés ont déclaré utiliser régulièrement les TROD [107]. Par conséquent, il est noté une baisse du taux de leur utilisation et une reprise des prescriptions d'antibiotiques. Récemment, l'Assurance maladie a relancé des campagnes d'information qui ciblent également les patients, afin que ces derniers ne fassent pas pression sur les médecins dans le but d'obtenir une prescription d'antibiotiques [65]. Ce plan 2011-2016 encourage également le développement et l'utilisation du TROD de l'angine. Afin d'obtenir un dépistage à grande échelle, l'arrêté du 11 juin 2013 autorise désormais le pharmacien d'officine à effectuer un test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoques du groupe A [4].

Plainte fréquente à l'officine, les maux de gorge peuvent relever une infection bactérienne. Le pharmacien a donc un rôle important dans cette pathologie. En mettant en place un PPSPR entre un médecin et ce dernier, il pourrait réaliser ou non un TROD en fonction du score de Mac-Isaac. Il rappellerait également au patient l'intérêt d'une antibiothérapie en cas d'angine à SGA. Enfin, il orienterait le patient vers un médecin, muni d'une fiche de suivi renseignant la traçabilité et l'interprétation du test positif. Dans le cas où le TROD serait négatif, un traitement symptomatique serait délivré à l'officine. Ainsi, ce PPSPR devrait contenir un algorithme de décisions pour le pharmacien et devrait assurer de la qualité du test.

Par conséquent, l'application à l'officine présente différents avantages. Tout d'abord, seuls les patients présentant un TROD positif seront orientés vers un médecin, désengorgeant donc les salles d'attentes médicales. Ensuite, ce médecin gagnera le temps du diagnostic et pourra s'atteler à la clinique. A terme, cette coopération pourrait diminuer la consommation en antibiotiques.

2.2.1.2. Orientation diagnostique de la grippe

En période hivernale, les syndromes grippaux et la fièvre isolée constituent les motifs de consultation les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte. De plus, lors d'une épidémie de grippe, sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, le réseau Sentinelles estime, qu'entre 700 000 et 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal. La survenue en pic épidémique de la grippe saisonnière, la virulence de certaines souches et les complications ont conduit à la réalisation d'un vaccin recommandé pour les populations à risques. D'autre part, certains sous-types comme A-H1N1, sont endémiques voire pandémiques et montrent une grande pathogénicité comme au cours de l'année 2009 [126].

Le diagnostic clinique de la grippe est très difficile en raison de la non spécificité des signes cliniques, notamment chez le nourrisson ou le jeune enfant, avec des manifestations respiratoires basses ou hautes, mais aussi digestives avec des diarrhées et des vomissements. Le recours au diagnostic biologique en laboratoire est problématique puisqu'il est trop onéreux pour la pratique courante, et est réservé aux circonstances épidémiologiques particulières. Néanmoins, une fois le diagnostic effectué, le traitement antiviral lorsqu'il est instauré, chez les patients porteurs de risques, dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes, montre une réduction de la morbidité, de la mortalité et de la transmission virale [127, 128].

Par ailleurs, la consommation globale d'antibiotiques a augmenté en ville entre 2008 et 2009, et peut être expliquée par une hausse de rhinopharyngites lors des épidémies de grippe sur cette même période [116]. Enfin, l'augmentation de ces prescriptions d'antiviraux commence à engendrer des résistances [129].

Pour toutes ces raisons, l'arrêté du 11 juin 2013 autorise désormais l'utilisation du TROD de la grippe à l'officine.

2.2.1.2.1. *Epidémiologie de la grippe*

La grippe se manifeste le plus souvent, sous forme d'épidémies saisonnières. Sur 700 000 à 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal lors d'une épidémie de grippe, 2,5 millions de personnes en moyenne seraient concernées chaque année. Entre 25 % et 50 % des consultations concernent des jeunes de moins de 15 ans. L'épidémie survient entre les mois de novembre et d'avril et débute le plus fréquemment fin décembre et dure en moyenne 9 semaines. Les complications chez les sujets à risque, notamment les personnes âgées, ou les

sujets fragilisés par une pathologie chronique sont fréquentes lors de la grippe. Ainsi, la mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés : en effet, plus de 90 % des décès liés à la grippe surviennent chez des personnes de 65 ans et plus. Le grand nombre de malades chaque année, les complications parfois mortelles de la maladie et les possibles changements génétiques majeurs du virus grippal, font de la grippe un problème majeur de santé publique [130].

2.2.1.2.2. Pathologie et traitements

2.2.1.2.2.1. Agents pathogènes

Les virus grippaux appartiennent à la famille *Influenzae* et se répartissent entre différents types : A, B et C. Les virus A circulent chez de nombreuses espèces alors que les virus type B circulent essentiellement chez l'homme. Ces deux derniers virus sont à l'origine des épidémies saisonnières chez l'homme mais seul le virus A est responsable de pandémies. Le type C est, lui, sporadique [131].

Par ailleurs, les virus de type A se caractérisent par des fréquentes mutations de leurs protéines de surface : les hémagglutinines et les neuraminidases. Cette évolution génétique s'effectue soit par glissement ou « drift » lors des épidémies saisonnières, soit par cassure ou « shift ». Cette dernière est responsable de l'apparition de nouveaux virus face auxquels la population n'est pas protégée et génère des pandémies grippales [131].

D'autre part, les virus grippaux possèdent une transmission interhumaine, par les sécrétions respiratoires à l'occasion d'éternuements ou de toux. Ils peuvent également se transmettre par contact à travers des objets souillés. La période d'incubation de la maladie varie de 1 à 3 jours [131].

2.2.1.2.2.2. Tableau clinique

Cliniquement, il existe tous les intermédiaires entre le simple rhume et la grippe maligne qui entraîne le décès en quelques jours. La grippe classique débute brutalement. Une des caractéristiques de cette infection est que, contrairement aux autres infections respiratoires virales aiguës, les symptômes généraux précèdent les symptômes locaux. Après une courte incubation de 1 à 2 jours, le début se caractérise par une fièvre, pas toujours intense, accompagnée de myalgies, arthralgies et/ou céphalées. Très rapidement, l'atteinte respiratoire se manifeste, le plus souvent sous la forme d'une pharyngite. Depuis le pharynx, l'infection gagne l'appareil respiratoire plus profond. Pendant ce temps, la fièvre, après s'être maintenue élevée, baisse transitoirement vers le quatrième jour pour remonter entre le cinquième et le

sixième jour, pour ensuite diminuer définitivement. La courbe de température dessine ainsi ce que l'on appelle le V grippal. À mesure que l'infection avance, les symptômes respiratoires prennent le pas sur les symptômes généraux. Par ailleurs, les complications de la grippe sont dues aux virus eux-mêmes ou aux surinfections bactériennes. En période d'épidémie, les gripes "compliquées" touchent principalement les personnes âgées et les personnes fragilisées ou immunodéprimées [131]

2.2.1.2.2.3. Diagnostic de la grippe

La mise en culture sur cellules est la technique de référence. Toutefois, elle est longue (au moins 4 jours), difficile et réservée aux laboratoires spécialisés. La détection des ARN viraux par *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* est de plus en plus employée. Elle permet de détecter et d'identifier rapidement la plupart des sous-types de virus grippaux. Par ailleurs, elle est plus sensible et plus rapide que la culture. Cette procédure de diagnostic est instaurée si les patients présentent des signes de gravité, développent des signes de grippe malgré une chimioprophylaxie, appartiennent à une population à risque (femme enceinte, personnes âgées, nourrissons, immunodéprimés) ou si au moins trois patients au sein d'une collectivité déclarent des signes de grippe [132]. Un traitement antiviral pourra être mis en place à l'issue du diagnostic.

2.2.1.2.2.4. Traitement

Le traitement est avant tout symptomatique, c'est-à-dire antipyrétique et antalgique. Les antiviraux sont utilisés pour la prévention et le traitement précoce de la grippe en réduisant la capacité du virus à se multiplier. Administrés le plus tôt possible après contact avec une source d'infection, ils préviennent la maladie. Dès l'apparition des premiers symptômes, ils les atténuent, réduisent la durée de l'infection et, potentiellement, les risques de complications. Pour les formes cliniques modérées non compliquées, le traitement antiviral doit être prescrit dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes et pas au-delà. Pour les formes cliniques graves ou compliquées, il n'existe pas de délai pour la mise sous traitement antiviral. Deux types d'antiviraux sont utilisés : les inhibiteurs de la protéine M2 dont l'amantadine et la rimantadine, et les inhibiteurs de la neuraminidase dont l'oseltamivir et le zanamivir [133].

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande une utilisation ciblée des inhibiteurs de la neuraminidase quels que soient les antécédents vaccinaux. Ainsi, ces antiviraux seront instaurés chez les personnes jugées à risque de complications à partir de l'âge d'un an y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, les personnes présentant une grippe

grave d'emblée ou dont l'état général s'aggrave selon l'appréciation du médecin et les personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe [133].

2.2.1.2.2.5. Mesures de contrôles

Certaines mesures d'hygiène simples peuvent contribuer à limiter la transmission de personne à personne à l'apparition de symptômes tel que se couvrir la bouche ou le nez lors d'une toux ou d'un éternuement, se moucher dans des mouchoirs jetables ou se laver les mains [131]...

Effectuée au moins deux semaines avant le début de la saison grippale et renouvelée tous les ans, la vaccination constitue le meilleur moyen de protection contre la grippe. Chaque année, l'Organisation mondiale de la santé émet une recommandation sur les souches qui doivent être incluses dans le vaccin. Ce dernier est élaboré avec les souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont le plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant. La vaccination est possible pour tous les individus à partir de l'âge de six mois et est recommandée pour les personnes à risque de complications : les personnes âgées de 65 ans et plus, les personnes atteintes de certaines maladies chroniques. La vaccination antigrippale est également recommandée aux personnes en contact avec les personnes à risque [131].

2.2.1.2.3. TROD à l'officine

2.2.1.2.3.1. Principe et caractéristiques

L'arrêté du 11 juin 2013 autorise désormais le pharmacien d'officine à effectuer les tests naso-pharyngés d'orientation diagnostique de la grippe dans un local de confidentialité [4]. Des exemples de tests existants en France sont présentés dans le tableau IX avec leurs caractéristiques. Ces TROD reposent sur une méthode immunochromatographique s'effectuant à partir d'un prélèvement nasopharyngé (écouvillon, lavage nasal ou aspiration nasale) et se réalisant en 10 minutes. Les étapes de la procédure sont les mêmes que dans le cas des TROD à Streptocoques du groupe A.

Nom (fabricant)	Sensibilité	Spécificité	Prix unitaire
Actim™ Influenza A&B (Fumouze Diagnostics)	Sensibilité/ELISA immunocapture : 100 %	Spécificité/ ELISA immunocapture : 100 %	19,7 €
BioNexia TM Influenza A+B (bioMérieux)	Sensibilité/rRT- PCR : 98,2% (A+B)	Spécificité/rRT-PCR : 99 %	8,2 €
BD Directigen™ EZ Flu A + B Test Kit (Becton Dickinson)	Sensibilité/rRT- PCR : 83 % pour A(H3N2) Sensibilité/rRT- PCR : 49 % pour A(H1N1)2009	Spécificité/culture cellulaire: 93 %(A) – 100 % (B)	19,87 €
Quick Vue Influenza A+B (Quidel)	Sensibilité/rRT- PCR : 80 % pour A(H3N2) Sensibilité/rRT- PCR : 69 % pour A(H1N1)2009	Spécificité/culture cellulaire: 90 % (A) - 97 % (B)	15,60 €

Table IX : Caractéristiques des TROD de la grippe [134].

Le nouveau test de bioMérieux, BioNexia® présente une sensibilité très intéressante. A ce jour et à notre connaissance, aucune étude sur les nouveaux mutants de la grippe et aucune comparaison avec d'autres tests n'ont été effectuées. Ce TROD réunit de très bonnes caractéristiques et représente un espoir dans le diagnostic rapide de la grippe. Par ailleurs, les autres tests possèdent dans l'ensemble une bonne spécificité (supérieure à 90 %) [135]. Le risque de réactions croisées est donc rare. Néanmoins, la sensibilité reste discutable. Effectivement, elle peut varier avec le moment de prélèvement, l'excrétion virale étant plus importante dans les premiers jours, mais également avec l'âge du patient. Les jeunes enfants excrètent effectivement plus de virus. D'autre part, la sensibilité modérée de ces tests

engendre des faux négatifs. Ainsi, ces TROD ne permettent pas un diagnostic d'exclusion. En effet, s'ils sont positifs, le patient est porteur de la grippe. Toutefois, en cas de négativité, on ne peut pas conclure. Au moins trois TROD effectués doivent être négatifs pour écarter le diagnostic de grippe. Ainsi, en cas d'épidémie grippale, ces tests devront être réalisés chez plusieurs patients malades et en contact, afin de se donner des chances d'obtenir des tests positifs permettant la confirmation du diagnostic de grippe et dans les 48 h après les premiers symptômes. Ainsi, le dépistage précoce de la grippe joue un rôle clé dans l'optimisation des soins aux patients et la prévention des surinfections. Bien que la technique de transcription inverse suivie de réaction en chaîne de la polymérase constitue un test de référence pour détecter la grippe, celle-ci est onéreuse et l'obtention du résultat n'est pas aussi rapide qu'avec un TROD. Dans plusieurs cas, ils peuvent être administrés directement dans une clinique ou une urgence, sans avoir à être acheminés à un laboratoire. Ces tests présentent donc un avantage par rapport à la PCR puisqu'ils donnent rapidement un résultat [135].

Par ailleurs, une étude a montré que l'usage des TROD a permis de diminuer le nombre d'examens complémentaires et donc de limiter les dépenses de santé. Toutefois, ils n'ont pas eu d'influence sur la prescription d'antibiotiques et d'antiviraux [136].

2.2.1.2.3.2. Limites des TROD

Du fait de cette faible sensibilité engendrant de potentiels faux négatifs, les TROD de la grippe ne permettent pas actuellement de réaliser un diagnostic formel d'un syndrome grippal [135]. Ce manque de fiabilité constitue le principal obstacle à sa réalisation. Etant donné les grands progrès technologiques que subit le domaine du diagnostic rapide actuellement, des avancées dans le dépistage de la grippe sont certainement à prévoir. Effectivement, avec une meilleure sensibilité, ces TROD pourraient trouver leur place dans le diagnostic étiologique du syndrome grippal. Enfin, le deuxième frein est son prix, très onéreux et son non-remboursement actuel.

2.2.1.2.3.3. Les TROD de la grippe à l'officine

Actuellement, le cadre réglementaire autorise l'utilisation des TROD de la grippe à l'officine. D'après les données précédentes, ces TROD peuvent être considérés comme une aide au diagnostic à la seule condition de les utiliser comme **diagnostic d'inclusion** : c'est-à-dire que leur positivité confirme la pathologie, mais leur négativité n'affirme pas son exclusion. De plus, les complications apparaissent plus fréquemment dans des populations à risques. Ce sont également celles-ci qui seront traitées par antiviraux. En connaissance de cause, l'utilisation de ces TROD à l'officine devrait être orientée vers ces populations : les personnes âgées, les

patients souffrant d'une pathologie chronique, les immunodéprimés, les femmes enceintes et les nourrissons présentant le tableau clinique de syndrome grippal.

Lors de la période hivernale, les motifs de conseils à l'officine sont très fréquemment liés à ces syndromes grippaux. Ainsi, le pharmacien pourra effectuer le TROD de la grippe, en expliquant au patient le but et les modalités de ce dépistage ainsi qu'en suivant un protocole pluridisciplinaire. Ce dernier permettra le suivi du test. En effet, en cas de positivité, le patient sera orienté vers un médecin afin de mettre en place une prise en charge voire un traitement antiviral si les symptômes datent de moins de 48 h et si le patient est à risque. Il se rendra chez son médecin muni d'une fiche de suivi renseignant la traçabilité et l'interprétation du test positif. Le PPSPR devra contenir un algorithme décisionnel pour le pharmacien et une fiche de conseils pour le patient quant aux mesures d'hygiène et de vaccination.

Enfin, si le test est négatif, le pharmacien précisera au patient que la grippe n'est pas exclue et que son imputabilité est toujours possible. Il lui rappellera toutes les mesures d'hygiène et de vaccination. Il pourra lui dispenser un traitement symptomatique tout en le mettant en garde. Si le patient est véritablement à risque, l'orientation vers un médecin, même en cas de négativité du test, sera systématique.

Ces mesures pourraient permettre un désengorgement de la salle d'attente des médecins, puisqu'en période hivernale 4,6 millions de consultations sont dues aux syndromes grippaux. Si l'imputabilité du virus grippal est réalisée, le clinicien n'aura plus qu'à assurer la prise en charge du patient. Ainsi, les médecins ne recevraient, de la part du pharmacien, que des patients nécessitant cette prise en charge. D'autre part, étant donné la hausse de consommation des antibiotiques, l'émergence de résistances aux antiviraux et le prix des examens complémentaires permettant le diagnostic de la grippe, le pharmacien pourrait jouer un rôle essentiel dans l'entrée du parcours de soins et dans l'économie de santé publique. Le point clé de cette procédure reste encore la coopération pluridisciplinaire et le management de la qualité possibles grâce aux TROD.

2.2.1.3. Orientation diagnostique du tétanos

Depuis l'introduction de la vaccination obligatoire en 1952 qui est d'une efficacité et d'une innocuité très élevées, la diminution de l'incidence du tétanos est constante. L'apparition de nouveaux cas est liée à l'absence de l'entretien de l'immunité par des injections de rappels ou à une absence de vaccination [137].

Au service d'urgences, la prise en charge d'une plaie, qu'elle qu'en soit l'origine ou la gravité, est un motif très fréquent de consultation. En plus des soins locaux liés à la blessure et lorsque l'état de conscience du patient le permet, cette prise en charge nécessite un interrogatoire évaluant notamment le statut vaccinal du tétanos de l'individu. Il n'est pas rare que le patient ne sache pas le préciser et qu'il soit dans l'incapacité d'en apporter une preuve écrite, n'ayant pas son carnet de santé sur lui. Cette absence d'information quant au statut immunitaire vis-à-vis du tétanos aboutit souvent à des attitudes très hétérogènes et une prophylaxie antitétanique erronée dans 30 à 40 % des cas : il peut s'agir aussi bien d'erreurs par excès (17 à 30 % des cas) que d'erreurs par défaut (5 à 10 % des cas). Ces chiffres sont d'autant plus éloquents au regard du nombre de visites annuelles (de 1,3 à 1,8 millions) dans les services d'urgences nécessitant potentiellement une prophylaxie antitétanique [138, 139].

Le dosage des anticorps antitétaniques par méthode ELISA est considéré comme le test actuel de référence pour déterminer le niveau de protection d'un patient vis-à-vis du tétanos. Cependant, le délai d'obtention en pratique des résultats de cette méthode (dosage simultané de prélèvements issus de plusieurs patients) est présenté dans la saisine adressée à la HAS comme « incompatible avec toute exigence de prise en charge immédiate en service d'urgences ». Les TROD ont été retenus dans cette situation en raison de deux avantages : ils sont faciles d'utilisation en termes technique et pratique et la rapidité d'obtention du résultat est compatible avec une utilisation dans un contexte d'urgence [140].

Accueillant entre trois à quatre millions de patients par jour, Les plaies représentent également un motif de consultation très fréquent à la pharmacie. L'IGAS recommande le suivi vaccinal à l'officine comme nouvelle mission du pharmacien. Ainsi, l'obtention d'un statut de l'immunité tétanique d'un patient à partir d'une consultation pour une plaie, même bénigne, à l'aide d'un TROD pourrait potentiellement avoir sa place à l'officine. Notons qu'aucun texte réglementaire n'autorise ce TROD dans ce cadre. Il s'agit ici d'une étude prospective menant à une proposition d'utilisation de ce test rapide à l'officine.

2.2.1.3.1. *Epidémiologie*

L'InVS estime qu'au cours de ces quatre dernières années, 36 cas de tétanos ont été déclarés, ce qui représente une incidence de 0,56 cas par million d'habitants, 11 étant décédés, soit un taux de létalité de 31 %. Ces nouveaux cas se répartissent à 75 % chez les femmes et à 86 % chez les personnes de plus de 70 ans. En ce qui concerne la porte d'entrée, il s'agissait de blessures dans 66,7 % des cas, ou de plaies chroniques dans 25 % des cas. Enfin, pour 8,3 % de ces tétanos déclarés, la porte d'entrée n'a pas été identifiée. Tous ces patients étaient non ou mal vaccinés. Ainsi, la maladie aurait pu être évitée par une meilleure application du calendrier de vaccination antitétanique et, en cas de plaie, par la vaccination et l'administration d'immunoglobulines spécifiques humaines selon le protocole recommandé par l'HAS. Si peu de cas subsistent encore, tous sont évitables par la vaccination [141].

2.2.1.3.2. *Physiopathologie et traitement*

2.2.1.3.2.1. *Agent pathogène et physiopathologie*

Le tétanos est une infection neutrope aiguë grave, souvent fatale, due à une neurotoxine produite par *Clostridium tetani*. Ce bacille anaérobie à Gram positif est ubiquitaire. En effet, il est présent occasionnellement dans le tube digestif des animaux et persiste dans les déjections animales et le sol sous forme sporulée résistante. La porte d'entrée chez l'homme est souvent représentée par une plaie. Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, les spores germent et produisent une toxine. Disséminée dans la circulation générale, celle-ci va bloquer la libération des neuromédiateurs tels que la glycine et l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et va entraîner des contractures et des spasmes. Enfin, le tétanos est une maladie non transmissible et non immunisante possédant un fort taux de mortalité [137].

Le diagnostic de tétanos est établi sur les signes cliniques et sur le contexte (statut vaccinal défectueux, plaie). Dans la majorité des cas, les tests biologiques ne permettent pas de confirmer le diagnostic [142].

2.2.1.3.2.2. *Formes cliniques*

La durée d'incubation de la maladie varie de 1 à 2 semaines. Celle-ci se présente sous trois formes. Tout d'abord, la forme généralisée est la plus grave et la plus fréquente représentant 80 % des cas. La forme localisée, quant à elle, se situe dans la région anatomique proche de la plaie ou dans la région céphalique avec atteinte de l'encéphale et/ou des nerfs crâniens. Les premiers signes sont souvent une dysphagie, une douleur de la nuque et un trismus qui est le maître symptôme précoce de la forme généralisée dont les caractéristiques sémiologiques

sont pathognomoniques du tétanos. Le rictus sardonique et l'opisthotonos apparaissent ensuite. Puis, la raideur atteint les muscles du cou, des bras, du tronc, des membres inférieurs et se généralisent à l'ensemble de la musculature volontaire, le tétanos étant descendant. Les spasmes d'abord intermittents deviennent de plus en plus fréquents et enfin permanents. Les membres sont alors rigidifiés et difficilement mobilisables. Les spasmes concernent aussi les muscles du pharynx et du thorax provoquant une asphyxie aiguë souvent fatale. La mort peut aussi résulter d'une défaillance cardiaque soudaine. La rapidité d'évolution du tableau clinique et la gravité de cette pathologie imposent l'hospitalisation en réanimation. Le pronostic vital est engagé initialement par le risque de détresse respiratoire, secondairement, par les troubles neurovégétatifs et par les comorbidités d'une réanimation prolongée [137].

2.2.1.3.2.3. Diagnostic

Le diagnostic du tétanos est essentiellement clinique, le rôle du laboratoire étant secondaire. En effet, le diagnostic direct n'est pas utile puisque le bacille tétanique disparaît de la porte d'entrée et ne se diffuse jamais dans la circulation générale (absence de septicémie). Ainsi, la mise en culture de la sérosité prélevée sur la plaie peut être tentée, mais les résultats de culture restent aléatoires. De plus, la toxémie étant également aléatoire puisque la toxine tétanique est fixée sur le tissu nerveux, sa recherche dans la circulation générale est inutile. Enfin, le diagnostic sérologique par le dosage des anticorps anti-tétaniques n'a aucun intérêt car la quantité de toxine produite est suffisante pour provoquer la maladie mais insuffisante pour induire la production d'anticorps. Ce dosage est en revanche intéressant pour étudier le statut vaccinal des sujets. Dans ce cas, les techniques radioimmunologiques et immunoenzymatiques permettent de quantifier les IgG. Selon les recommandations de l'OMS, le taux des anticorps mesuré par la méthode ELISA doit être supérieur à 0,1 UI/ml pour être prédictif d'une séroprotection [140].

2.2.1.3.2.4. Traitement

Le traitement du tétanos est tout d'abord préventif. La vaccination par l'anatoxine tétanique confère une protection voisine de 100 %. Le calendrier vaccinal en France recommande trois doses en intramusculaire ou en sous-cutané, à au moins d'un mois d'intervalle et à partir de deux mois. La dose de rappel s'effectue à partir d'un an, puis tous les dix ans [140].

La stratégie thérapeutique curative repose sur une sérothérapie (figure 46). En effet, l'administration d'immunoglobulines spécifiques d'origine humaine assure une protection d'environ 30 jours. A titre indicatif, le prix d'une injection est de 28,90 € [143].

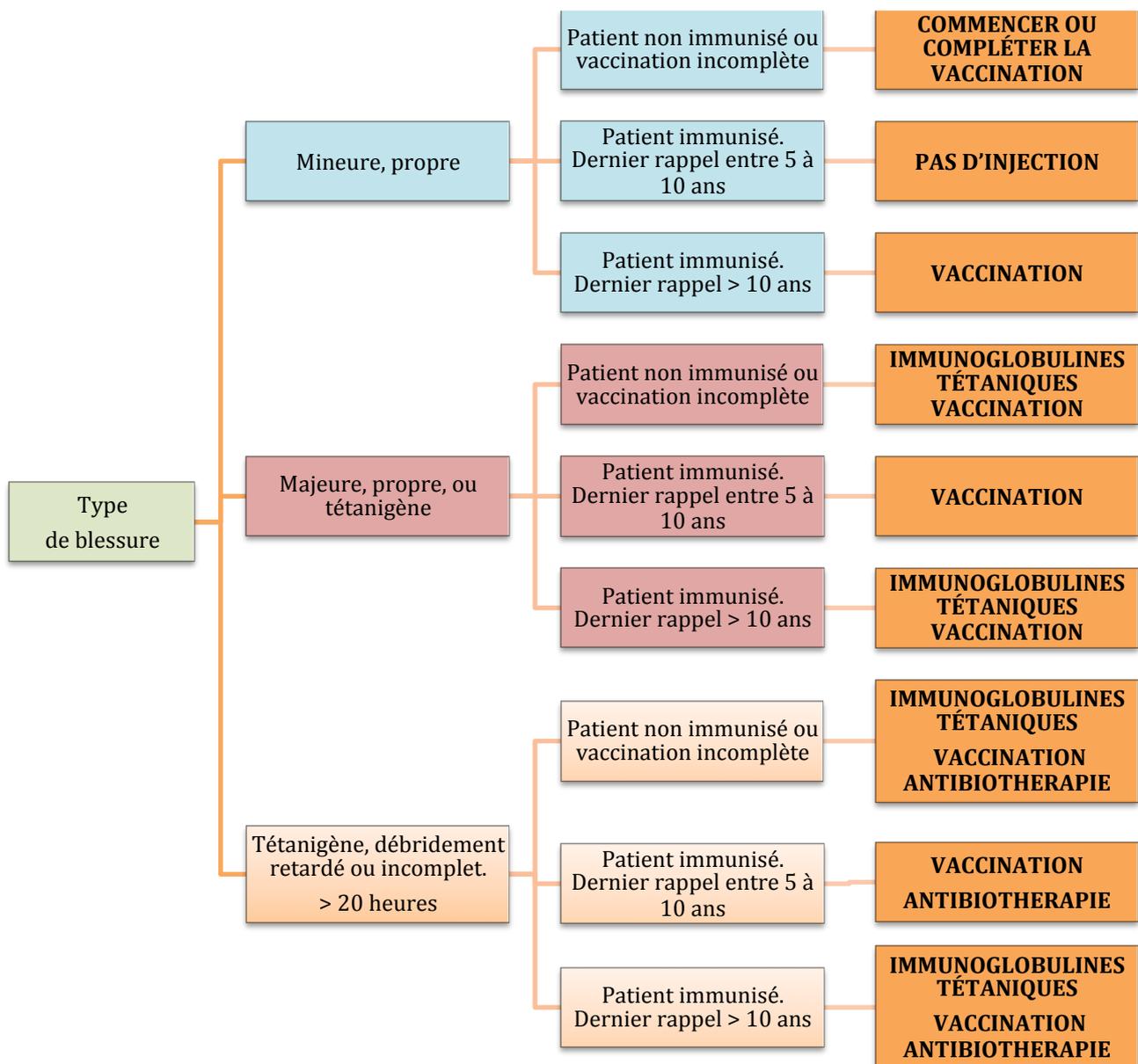


Figure 46 : Algorithme de prise en charge du tétanos [140].

2.2.1.3.3. TROD du tétanos

2.2.1.3.3.1. Contexte juridique

Actuellement, aucune législation n'est en vigueur concernant l'utilisation des TROD dans le cadre du tétanos. Ce vide juridique peut être interprété comme une autorisation tacite de réalisation de ces tests par le pharmacien ainsi que par le patient lui-même.

2.2.1.3.3.2. Principe et caractéristiques

Les TROD dans le cadre du tétanos utilisent des procédés immunochromatographiques indirects de détection des anticorps anti-anatoxine tétanique. Ils peuvent être effectués sur

sang total, sur sérum ou plasma et se réalisent en 10 minutes. Les étapes de la procédure sont présentées figure 47.



1 → Désinfecter le doigt. Piquer la pulpe du doigt avec une lancette à usage unique. Masser le doigt de façon à faire perler une goutte de sang.



2 → Prélever une goutte de sang à l'aide de la pipette de transfert capillaire (20 μ L) ou 10 μ L de sérum.



3 → Déposer exactement 1 goutte de sang à l'aide de la pipette de transfert capillaire (20 μ L), dans la zone échantillon de la cassette.



4 → Déposer 3 gouttes de tampon de dilution au niveau de la zone échantillon de la cassette. Lire le résultat à la 5^e minute pour le sérum, à la 10^e minute pour le sang capillaire ou le sang veineux.

Figure 47 : Procédures des TROD dans le cadre du tétanos [144].

Les caractéristiques des TROD existants en France sont présentées dans le tableau X.

Nom (fabricant)	Performance	Seuil de détection	Prix unitaire
Tetanotop Optima® (All Diag)	Sensibilité/ELISA : 91 % Spécificité : 100 %	0,1 UI/mL	4,27 €
Tetanus quick Stick® (Ingen)	Sensibilité/ELISA : 84 % Spécificité : 98 %	0,1 UI/mL	4,30 €
Fumouze tetanus® (Fumouze diagnostics)	Données non présentes dans le études récentes	0,1 UI/mL	4,26 €

Table X : Exemple de TROD du tétanos et leurs caractéristiques [139, 140, 145].

Le seuil de sensibilité de ces TROD est de 0,1 UI/mL sur sang total et de 0,1 UI/mL sur sérum ou plasma. Sachant que l'OMS définit comme taux protecteur d'anticorps antitétaniques une valeur seuil de 0,1 UI/mL, lorsque le test est positif le patient sera considéré comme protégé [140]. Par ailleurs, la positivité d'un test permet de conclure à la séroprotection de l'individu, sa bonne spécificité ne leur conférant que très peu de faux positifs et peu de réactions croisées. La négativité du test doit être pondérée par une sensibilité correcte pouvant engendrer des faux négatifs.

2.2.1.3.3.3. *Limites*

La fiabilité de ces tests est correcte. Avec une telle sensibilité, des faux négatifs peuvent parfois être révélés. Il faut donc que l'opérateur en ait conscience lors de son interprétation.

2.2.1.3.4. *TROD dans le cadre du tétanos à l'officine*

Depuis la vaccination antitétanique, la population semble croire que cette pathologie est éradiquée et semble se sentir protégée face au tétanos. Néanmoins, les rappels du vaccin normalement effectués tous les 10 ans sont parfois oubliés. Les individus ne sont alors plus protégés. Pourtant, le tétanos est toujours d'actualité et est une pathologie douloureuse et souvent mortelle si elle n'est pas prise en charge. Par ailleurs, cette détection devrait être systématique que ce soit à l'hôpital ou à l'officine, le prix de la prise en charge curative étant

élevée. En effet, le prix d'une injection d'immunoglobulines antitétaniques, protégeant 30 jours, est évalué à 28,90 €, se rajoutant au prix de l'hospitalisation et des examens complémentaires (ELISA par exemple). Alors qu'un rappel de vaccination revient à 1,72 € la seringue et un TROD à environ 4,30 € [143].

Ainsi, l'hypothèse d'utilisation des TROD à l'officine est la suivante. Lors d'une consultation à la pharmacie pour une plaie bénigne, le pharmacien devrait renforcer son interrogatoire notamment au sujet du statut vaccinal du tétanos auprès du patient. Ainsi, il pourrait réaliser un test vérifiant son statut immunitaire. Si la positivité du test est révélée, le patient est protégé et rassuré. *A contrario*, si le test est négatif, et ce même pour une plaie bénigne, le pharmacien orientera le patient le plus rapidement possible vers un médecin. Il lui expliquera qu'un rappel antitétanique est nécessaire. Le médecin jugera bon ou non de la prise en charge thérapeutique en fonction de la clinique. Cette coopération devrait évidemment reposer sur un protocole pluridisciplinaire de soins de premier recours, composé d'une fiche de suivi et de traçabilité du test une fiche de conseils pour le patient, et d'un algorithme décisionnel pour le pharmacien.

Actuellement, aucune législation n'autorise le pharmacien à exécuter ces TROD. Cette analyse argumente l'impact économique mais également de santé publique que ce soit d'un point de vue individuel ou collectif de la réalisation de ces tests à l'officine.

2.2.1.4. Orientation diagnostique des infections urinaires

En 2008, l'AFSSAPS a publié de nouvelles recommandations de Bonnes Pratiques pour la prise en charge, le diagnostic et l'antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. En effet, suivant la politique de réduction de la consommation des antibiotiques du plan 2007-2010, « les prescriptions d'antibiotiques sont recommandées aux seules situations cliniques où leur efficacité a été démontrée, ceci afin de limiter la survenue d'effets indésirables et l'émergence de plus en plus fréquente de résistances bactériennes ». Par ailleurs, face à une suspicion de cystite simple, seule la bandelette urinaire avec les recherches de nitrites et de leucocytes est indiquée : une antibiothérapie probabiliste est instituée en cas de bandelette positive pour les leucocytes et/ou les nitrites [146]. La bandelette urinaire est considérée comme un test rapide d'orientation diagnostique ayant donc un fort intérêt de santé publique et notamment dans le plan de réduction des antibiotiques.

2.2.1.4.1. *Epidémiologie*

Les infections urinaires surviennent plus fréquemment chez la femme que chez l'homme. Environ 50 % des femmes présentent au moins un épisode de cystite au cours de leur existence. Par ailleurs, le risque de cystite augmente avec l'activité sexuelle et est multiplié par 60 dans les 48 heures qui suivent un acte sexuel. *A contrario*, les femmes célibataires ayant une activité sexuelle réduite ont moins de risque de cystite. Leur fréquence augmente avec l'âge avec deux pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période postménopausique. Toutefois, il n'existe que peu de données récentes sur l'incidence des cystites en France. Il existe différents facteurs favorisant leur survenue. En effet, la prévalence de la colonisation urinaire varie en fonction du sexe, de l'âge et de l'existence ou non d'une anomalie urologique sous-jacente mais elle dépend aussi de l'existence ou non d'un corps étranger ou d'un antécédent récent de chirurgie urologique. Enfin, la prévalence est plus élevée chez les diabétiques. De plus, la grossesse ne semble pas augmenter la fréquence de la colonisation bactérienne [147]

2.2.1.4.2. *Etiologies et pathologie*

2.2.1.4.2.1. *Agents pathogènes*

Escherichia coli est retrouvée dans 70 à 95 % des cas et ce, quel que soit l'âge. D'autres étiologies sont rapportées : *Proteus mirabilis* à 10 %, *Klebsiella pneumoniae*, également à 10 %, *Staphylococcus saprophyticus* de 1 % à 4 %. Par ailleurs, les infections urinaires à streptocoques, notamment du groupe B, sont impliquées dans moins de 2 % des cas et ils sont à distinguer d'une colonisation vaginale [148].

Compte tenu du peu de données épidémiologiques, il est difficile de dire si la résistance d' *E. coli* dans les cystites augmente. Le principal facteur de risque de résistance est l'exposition antérieure aux antibiotiques. Ainsi, une exposition aux bêtalactamines et aux quinolones dans les 6 mois précédant une cystite, augmente le risque d'acquisition d'une souche résistante. Par ailleurs, *E. coli* est naturellement sensible à l'ensemble des amino-pénicillines et des céphalosporines. Néanmoins, en France, la fréquence de la résistance à l'amoxicilline se situe aux alentours de 40 % expliquant le fait que cette molécule ne peut plus être utilisée en traitement probabiliste. La résistance à l'association amoxicilline/acide clavulanique se situe aux alentours de 30 % mais le faible passage de l'acide clavulanique dans les urines empêche toute utilisation de cette molécule dans les infections urinaires de l'adulte [149].

2.2.1.4.2.2. Pathologie et complications

Les signes habituellement rencontrés sont des brûlures mictionnelles avec un acmé en fin de miction, une pollakiurie, une urgenturie et des douleurs hypogastriques. Une cystite aiguë simple ne s'accompagne jamais de fièvre. Devant ces symptômes, une évaluation complémentaire des facteurs de gravité est nécessaire pour différencier une cystite aiguë simple d'une cystite aiguë compliquée. Ces facteurs sont le sexe masculin, la femme ménopausée ou enceinte, les enfants, une infection nosocomiale, une sonde urinaire à demeure, une intervention récente de l'appareil urinaire, une anomalie des voies urinaires, un traitement antibiotique récent, une consultation à plus de 7 jours du début des symptômes, un diabète sucré, une immunodéficience, une insuffisance hépatique ou rénale, une hématurie, et les récurrences. Enfin, lorsqu'une douleur lombaire est associée, le diagnostic clinique de pyélonéphrite aiguë simple peut être envisagé. Dans ces deux derniers cas, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit être effectué afin de déterminer l'étiologie. Par ailleurs, l'état des fonctions supérieures joue un rôle important dans les manifestations cliniques. Il faut tenir compte de l'âge physiologique notamment chez les sujets âgés [147].

2.2.1.4.3. TROD et diagnostic de l'infection urinaire

Depuis 2008, l'AFSSAPS recommande une nouvelle démarche diagnostique. En effet, en cas de cystite simple et notamment dans le cadre des récurrences, une bandelette urinaire permettra d'établir un diagnostic étiologique afin d'instaurer le plus précocement possible un traitement curatif.

Dans le cas de cystites compliquées et de pyélonéphrites, l'ECBU est recommandé avec, s'ils sont nécessaires, d'autres examens complémentaires [146].

2.2.1.4.3.1. Contexte d'utilisation des TROD

Inspirée notamment des pratiques en Amérique du Nord, l'usage systématique des bandelettes urinaires pour le diagnostic des cystites simples ou récidivantes est une nouveauté. Elles permettent en effet leur dépistage rapide et la délocalisation du test chez soi ou chez le médecin. De plus, leur sensibilité, leur spécificité et leur VPN supérieure à 95 % leur accordent une très bonne fiabilité [147]. L'utilisation d'une bandelette urinaire reposant sur les leucocytes et les nitrites peut suffire en cas de symptômes et signes évoquant une cystite aiguë non compliquée de la femme non ménopausée et non enceinte. En cas de bandelette négative (leucocytes et nitrites) et en présence de symptômes et signes évocateurs d'infection urinaire, le diagnostic de cystite aiguë doit être remis en question et un bilan complémentaire est nécessaire. En cas de doute diagnostique clinique (symptômes et signes atypiques), de présence de facteurs de gravité, de risque ou de complications tels que précédemment définis, un ECBU est recommandé [146]. Cette stratégie diminue les journées d'inconfort comparativement aux délais habituels pour obtenir une consultation pour un traitement curatif, l'exposition aux antibiotiques comparativement aux prophylaxies au long cours et les automédications incontrôlées. En termes d'économie de santé, leur utilisation permettrait de réduire d'un tiers le nombre d'ECBU réalisés [147].

2.2.1.4.3.2. Contexte juridique

Actuellement, aucune législation n'est en vigueur concernant l'utilisation des TROD dans le cadre des infections urinaires. Ce vide juridique n'interdit donc pas la réalisation de ces tests par le pharmacien ainsi que par le patient lui-même.

2.2.1.4.3.3. Principe et caractéristiques

Les bandelettes urinaires permettent la recherche de plusieurs paramètres dont les principaux dans le contexte sont les leucocytes et les nitrites dans les urines. Tout d'abord, la détection de la leucocyturie est possible par le dosage de la leucocyte estérase qui est produite par les polynucléaires neutrophiles. Le seuil de détection est 10^4 leucocytes/mL ce qui lui confère une bonne sensibilité. D'autre part, les nitrites étant témoins de la bactériurie, leur détection permet de conclure à la présence de bactéries présentant une nitrate réductase (entérobactéries, en particulier *E. coli* qui est la principale cause d'infection urinaire en médecin de ville). Le test est basé sur la transformation des nitrites en nitrates et le seuil déterminant est de 10^5 UFC/mL.

Le prélèvement doit être effectué à partir du deuxième jet urinaire, la toilette périnéale n'étant pas nécessaire. La bandelette est ensuite trempée dans ces urines dans un récipient propre et

sec, puis égouttée et posée à l'horizontal. La lecture est visuelle et s'effectue en comparaison avec une gamme colorimétrique figurant sur la notice du test. Le temps d'obtention est de une à deux minutes [146].

Le test est négatif lorsqu'il y a absence de leucocytes et de nitrites. On peut alors exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection urinaire. En revanche, la positivité de la bandelette peut être considérée si on détecte une leucocyturie et la présence de nitrites. Toutefois, celle-ci n'affirme pas le diagnostic d'une infection urinaire mais doit être pondérée en fonction de la clinique ; elle a ainsi une excellente valeur d'orientation diagnostique. Enfin, l'opérateur doit être averti du risque très faible de faux négatifs pour la détection de nitrites en cas de bactériurie faible due la plupart du temps à une dilution des urines, à un régime en nitrates ou en cas de bactéries non productives de nitrate réductase [146]. Par ailleurs, la VPN de 99 % et la spécificité de 90 % des bandelettes urinaires, associant leucocytes et nitrites, permettraient de les recommander pour le dépistage de la bactériurie asymptomatique pendant la grossesse, notamment chez les femmes sans antécédent, un ECBU étant réalisé en cas de positivité. Cette attitude permettrait d'éviter des cultures superflues. En outre, les bandelettes urinaires sont fiables, simples d'utilisation, peu onéreuses et l'obtention du résultat est rapide ce qui placerait en deuxième intention l'ECBU, plus coûteux et moins rapide [150].

2.2.1.4.3.4. Traitement

Malgré une évolution parfois spontanément favorable, un traitement par antibiotique est justifié dans les cystites aiguës simples après diagnostic clinique et par bandelette urinaire. Actuellement, l'utilisation de l'amoxicilline ou de l'association amoxicilline/acide clavulanique en traitement probabiliste ne se justifie plus du fait de la fréquence des résistances acquises et les céphalosporines n'ont pas d'indication dans ce cadre.

L'efficacité clinique est évaluée à environ 85 % pour la fosfomycine trométamol, molécule qui présente beaucoup d'avantages. En effet, sa prise est unique facilitant l'observance. De plus, la prévalence des résistances acquises par les entérobactéries est très faible. Enfin, sa tolérance clinique est bonne et il n'existe pas d'effets indésirables graves. Ainsi, la fosfomycine trométamol est privilégiée en première intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones et en raison de sa simplicité d'utilisation. En deuxième intention, le choix se portera sur la nitrofurantoïne ou les fluoroquinolones selon les antécédents d'exposition aux antibiotiques du sujet [146].

2.2.1.4.4. *TROD de l'infection urinaire à l'officine*

Une étude de cohorte observationnelle multicentrique française impliquant 7916 patients et 1700 généralistes, a montré que la bandelette urinaire était très peu utilisée en pratique courante. En effet, cette étude soulève sa réalisation dans 24,5 % des cas, malgré son faible prix, sa facilité et sa rapidité d'utilisation [151].

Actuellement, à l'officine, lorsqu'un patient se présente avec des brûlures mictionnelles et une pollakiurie, le pharmacien va procéder à un interrogatoire pour évaluer les facteurs de risque tels que la fièvre, les douleurs lombaires, les récives ou l'état de physiologie dans laquelle se trouve le patient (grossesse, personnes âgés, diabète). Il orientera ensuite le patient vers un médecin en lui apportant des informations hygiéno-diététiques. En effet, il lui conseillera de boire plus de 1,5L d'eau par jour et du jus de Cannerberge, de ne pas retenir trop longtemps l'envie d'uriner, de pratiquer une toilette vulvaire au savon à un pH adapté, de s'essuyer toujours de l'avant vers l'arrière avec le papier hygiénique après avoir uriné ou après être allé à la selle, d'uriner immédiatement après un rapport sexuel et d'éviter de porter des sous-vêtements en fibres synthétiques ou des pantalons trop serrés. Toutefois, il est possible que le patient n'entre pas dans le système de soins suite aux conseils du pharmacien. En effet, l'accès au médecin généraliste étant parfois difficile, celui-ci pourra s'autodiagnostiquer et s'automédicamenter.

Ainsi, d'éviter des prescriptions inutiles voire erronées, l'entrée dans le système de soins et l'utilisation des TROD sont nécessaires. En effet, si le pharmacien, évaluant la clinique et les facteurs de risque, effectue un test sur une bandelette urinaire, le patient se sentirait pris en charge. En plus d'être guidé et accompagné, il serait rassuré par des conseils médicaux. En instaurant un PPSPR avec un médecin, le pharmacien remettrait une fiche au patient signant la positivité du test et sa traçabilité qu'il devra remettre au clinicien. De plus, il lui donnera une fiche de conseils et lui expliquera le phénomène de résistance des antibiotiques. Le but de cette démarche est de sensibiliser le grand public tant sur la consommation non justifiée d'antibiotiques que sur la nécessité d'être suivi par un médecin afin d'éviter toutes complications dues à l'absence de prise en charge de la cystite ou à la résistance de ces antibiotiques.

Aucune réglementation ne cadre cette utilisation aujourd'hui à l'officine. Cette étude est de nouveau une proposition face à la faible utilisation des TROD chez les médecins et face aux nouvelles recommandations de 2008 de l'AFSSAPS quant à la réalisation de ce test en première intention pour une cystite aiguë simple [146].

2.2.1.5. Orientation diagnostique de *Chlamydia trachomatis*

« L'infection à *Chlamydia* est la principale cause de stérilité tubaire dans les pays industrialisés », souligne Thanh Le Luong, directrice de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES). En effet, les infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis* sont reconnues comme un problème de santé publique majeur, en raison des complications qu'elles engendrent. Actuellement au premier rang des infections sexuellement transmissibles avec une estimation de 92 millions de nouveaux cas chaque année dans le monde, sa prévalence est sous-estimée, particulièrement chez les hommes qui subissent beaucoup moins de dépistages que les femmes [152]. Ces infections uro-génitales sont souvent asymptomatiques favorisant le retard de diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications. Le diagnostic de cette infection est nécessaire afin d'éviter les complications et la transmission de *Chlamydia trachomatis*, d'autant qu'il existe des outils de détection performants sur des prélèvements non invasifs et un traitement antibiotique minute efficace [152]. Dans cette partie, nous allons étudier la praticabilité et l'intérêt des TROD de *Chlamydia trachomatis* à l'officine.

2.2.1.5.1. Epidémiologie

Chlamydia trachomatis est un des agents bactériens les plus fréquemment impliqués dans les IST et est un facteur facilitant la transmission du VIH. L'étude NatChla rapporte une prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* en France de 1,4 % chez l'homme et de 1,6 % chez la femme, âgés de 18 à 44 ans. De plus, celle-ci est plus élevée pour la tranche des 18-29 ans : elle est en effet rapportée à 2,5 % chez les hommes et à 3,3 % chez les femmes. En d'autres termes, l'infection à *Chlamydia trachomatis* est présente chez une femme sur trente, dans la tranche d'âge de 1 à 29 ans [153]. Il a été rapporté que cette prévalence était différente selon le lieu de recrutement de la population concernée (centres de planification familiale, centres de dépistage des maladies sexuellement transmissibles, gynécologue), les couches sociales les plus basses étant reliées à une plus forte prévalence [154].

Les facteurs de risque d'infection à *Chlamydia trachomatis* sont l'âge, inférieur à 25 ans chez la femme, inférieur à 30 ans chez l'homme, un nombre élevé de partenaires sexuels, le célibat et l'absence d'utilisation de préservatifs. Par ailleurs, le taux de positivité a doublé au cours de la décennie, passant de 3 % à 6 % en 2010. Enfin, selon le Centre National de Référence, 140 cas de lymphogranulomatose vénérienne ont été confirmés en France en 2006 [155]. En outre, les infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis*, le plus souvent asymptomatiques, sont en recrudescence. [153].

2.2.1.5.2. Pathologie

2.2.1.5.2.1. Agent pathogène

Chlamydia trachomatis est une bactérie pathogène strictement humaine, à multiplication intracellulaire obligatoire. Elle évolue sous trois formes antigéniquement distinctes. La première, le corps élémentaire, est la forme extracellulaire de dissémination de l'infection, limitée par une paroi proche de celle des bactéries à Gram négatif ; leur lipopolysaccharide (LPS) ce qui engendre des réactions sérologiques croisées avec d'autres espèces de bactéries. La seconde, le corps réticulé, est la forme intracellulaire de multiplication. Enfin, le corps aberrant est la forme de persistance responsable d'infection chronique, morphologiquement anormale, viable mais non cultivable [154].

Les infections dues à cette bactérie sont sérovars-spécifiques, 19 sérovars étant rapportés. En effet, les sérovars A-C sont responsables de trachome, les sérovars D-K des infections génitales sexuellement transmissibles et d'infections oculaires et les sérovars L1-L3 responsables de la lymphogranulomatose vénérienne [154].

2.2.1.5.2.2. Signes cliniques et complications

Chez 75 % des femmes et 50 % des hommes, les infections uro-génitales à *Chlamydia trachomatis* sont asymptomatiques. Cette particularité favorise le retard de diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications [152]. Chez l'homme, l'infection prend la forme d'une urétrite mucopurulente latente qui peut se compliquer ; il est admis que certaines stérilités sont attribuées à cette infection [156]. Chez les femmes, il peut s'agir d'infections génitales basses telles que des vaginites ou des cervicites dans 70 % des cas. Elles peuvent se transformer en infections hautes présentant un tableau de salpingite, d'endométrite, de maladie pelvienne inflammatoire ou d'infection tubaire latente à l'origine de grossesse extra-utérine ou de stérilité. Les infections génitales récurrentes sont particulièrement associées à une augmentation du risque d'inflammation pelvienne qui est d'autant plus redoutable qu'elle atteint la femme jeune. Elles évoluent souvent à bas bruit et provoquent des lésions tubaires irréversibles. Les manifestations peuvent, également, être mineures, voire inexistantes [157].

Par ailleurs, l'infection peut se transformer en syndrome de Fitz-Hugh-Curtis associant salpingite aiguë et périhépatite et caractérisé par l'association de fièvre, de douleurs de l'hypocondre droit et du pelvis. Parfois dominé par le syndrome hépatique, l'errance diagnostique peut perdurer [157].

D'autre part, l'augmentation des endométrites du post-partum chez des femmes, qui présentaient une infection à *Chlamydia trachomatis* diagnostiquée en début de grossesse, a été prouvée. Cette infection pourrait être alors à l'origine d'une stérilité secondaire. *Chlamydia trachomatis* est également responsable d'un certain nombre d'avortements tardifs et de morts *in utero*. Lors de l'accouchement, les nouveau-nés sont infectés lors du passage dans la filière génitale. Les complications les plus fréquentes sont les conjonctivites et les pneumonies [157]. Enfin, *Chlamydia trachomatis* possède un tropisme ganglionnaire et réticulo-endothélial : cette bactérie est responsable de la lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre. Celle-ci évolue en 3 stades successifs. Le premier est caractérisé par des ulcérations génitales ou anales. Le second stade présente des polyadénopathies inguinales qui se fistulisent. Enfin, le dernier se caractérise par une fibrose génitale ou rectale et un blindage lymphatique du pelvis [154].

Par ailleurs, la réponse immunitaire protectrice contre *Chlamydia trachomatis* est partielle ce qui complique donc le diagnostic basé sur le dosage des anticorps. Les réinfections sont donc possibles et l'efficacité de l'immunité est limitée en raison de la localisation intracellulaire de la bactérie [154].

La prise en charge de cette infection est donc déterminante étant donné la gravité des complications et la contagiosité de l'agent bactérien.

2.2.1.5.2.3. Diagnostic

La diversité clinique et la complexité de la physiopathologie rendent le diagnostic de cette infection difficile. Celui-ci repose sur un diagnostic direct détectant la bactérie, ses antigènes ou ses génomes et sur un diagnostic indirect avec mise en évidence des anticorps.

Le prélèvement constitue l'étape la plus délicate étant donné le caractère intracellulaire de la bactérie. Ainsi, il doit contenir des cellules quelle que soit la technique de diagnostic utilisée. Sa localisation doit en plus s'effectuer en fonction de la clinique. Ainsi, pour les infections uro-génitales, le site le plus habituel de prélèvement est l'endocol effectué avec un spéculum. Dans un premier temps, les sécrétions cervicales sont éliminées avec une compresse stérile. Un écouvillon est introduit à ce niveau et par un mouvement rotatoire les cellules sont recueillies. Celui-ci est ensuite retiré sans toucher la muqueuse vaginale puis coupé à deux centimètres du tampon et immergé dans un solvant. Les résultats des études réalisées montrent, par ailleurs, que la recherche de *Chlamydia trachomatis* sur le prélèvement d'endocol est plus sensible que le premier jet d'urine (91,4 % vs 83,4 %) mais ce dernier

constitue un bon prélèvement dans le cadre d'un dépistage systématique [157]. En cas de suspicion de lymphogranulomatose vénérienne, ils sont réalisés par ponction du bubon. *Chlamydia trachomatis* s'avérant être très fragile en milieu extérieur, des écouvillons en dacron, en alginate de calcium ou des écouvillons en plastique ayant une extrémité en forme d'olive striée Bactopick® ou en forme de petite brosse type Cytobrush® sont donc habituellement utilisés. Enfin, les prélèvements destinés aux techniques d'amplification génique doivent être réalisés sans toilette. Les produits nettoyants peuvent dénaturer les acides nucléiques et être à l'origine de réactions faussement négatives [157]. En outre, ces prélèvements nécessitent une expérience et une compétence avisées de l'opérateur puisque la qualité du diagnostic reste tributaire de la qualité des prélèvements.

L'isolement de la bactérie par culture cellulaire est la technique la plus spécifique. Cependant, elle reste très spécialisée, longue et coûteuse. Des tests rapides de diagnostic direct comme l'immunofluorescence directe, les techniques immuno-enzymatiques et apparentées ont été développés et appliqués à la détection des antigènes de la bactérie. Les méthodes de détection des acides nucléiques et en particulier les techniques d'amplification génique apportent une contribution nouvelle au diagnostic de ces infections. Enfin, la sérologie est un témoin plus tardif de l'infection et se positive significativement lorsque les voies génitales hautes sont contaminées [157].

2.2.1.5.2.4. Traitement

L'importance de traiter spécifiquement *Chlamydia trachomatis* relève des possibilités de transmission sexuelle et de dissémination de l'infection aux voies génitales hautes. Les recommandations européennes ont déterminé que le traitement de première intention des infections urogénitales non compliquées reposait sur l'azithromycine à la dose de 1g *per os* en une seule prise ou sur la doxycycline 100 mg *per os*, 2 fois/j, pendant 7 jours. Les infections génitales compliquées se traitent avec des associations d'antibiotiques pendant une période plus longue [158].

La guérison bactériologique ne permet pas de garantir une guérison clinique, puisque des adhérences et des lésions tubaires peuvent perdurer après la disparition de la bactérie. Des échecs thérapeutiques ont été décrits, attribués à la réinfection, à un traitement mal suivi ou à la persistance du germe [159]. Par ailleurs, la résistance acquise de *Chlamydia trachomatis* aux antibiotiques a seulement été décrite *in vitro*. Une étude de sensibilité des souches de cette bactérie a été menée par le CNR entre 1999 et 2001 en France. Toutes ces souches testées ont été classées sensibles à l'azithromycine et à la doxycycline [160].

L'information du patient, le dépistage et le traitement du partenaire ont pour objectifs de diminuer la propagation de la bactérie et d'éviter les réinfections ainsi que les complications.

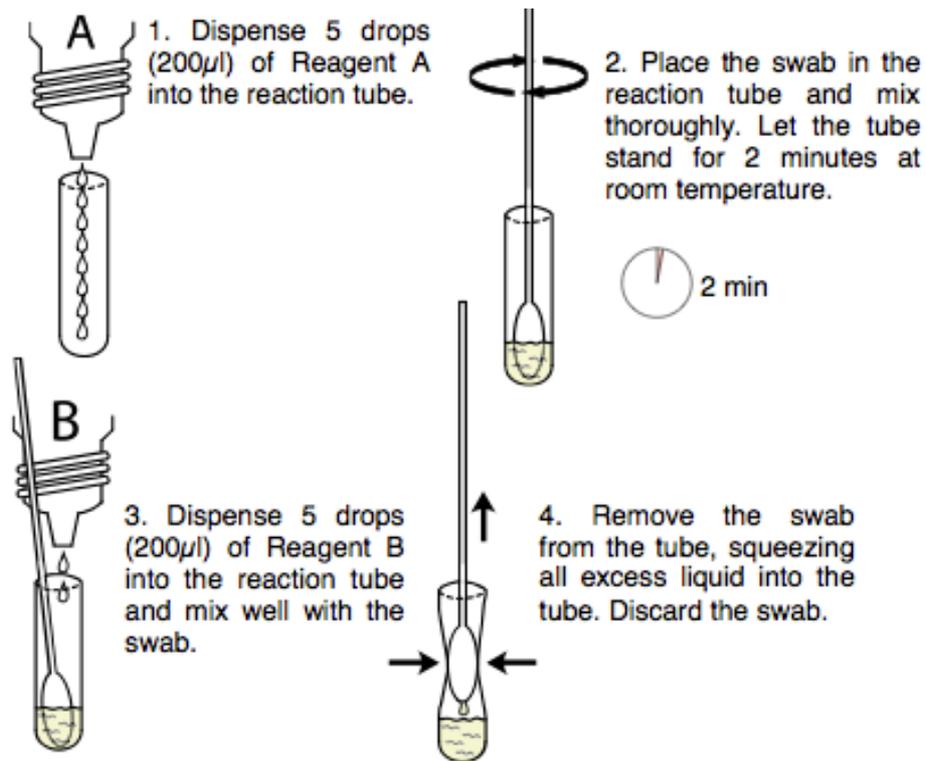
2.2.1.5.3. TROD de *Chlamydia trachomatis*

Le cadre juridique est inexistant au sujet de l'utilisation de ces TROD en France. Néanmoins, aucun autotest n'est disponible et ils restent en étude pour leur utilisation en clinique.

2.2.1.5.3.1. Principe et caractéristiques

Ces TROD reposent sur le principe de l'immunochromatographie directe et permettent la détection d'antigènes de *Chlamydia trachomatis* (LPS). Les réactions sont révélées après une dizaine de minutes. Les matrices utilisées proviennent de prélèvements endocervicaux, urétraux ou urinaires. La qualité de diagnostic du TROD reste évidemment tributaire de la qualité de ces prélèvements. Il a été montré que ceux effectués par un clinicien offrent la même sensibilité diagnostique qu'un autoprélèvement pour la technique de PCR. De plus, les tampons sont plus sensibles que les autoprélèvements endocervicaux et que l'urine [161].

La procédure générale de ces tests est présentée figure 48 pour les prélèvements uro-génitaux.



5. Add 4 drops of the extracted solution into the sample well (S) using the transfer pipette and interpret the test results at 5 minutes. **NOTE: Do not read after 15 minutes; Discard Cassette.**

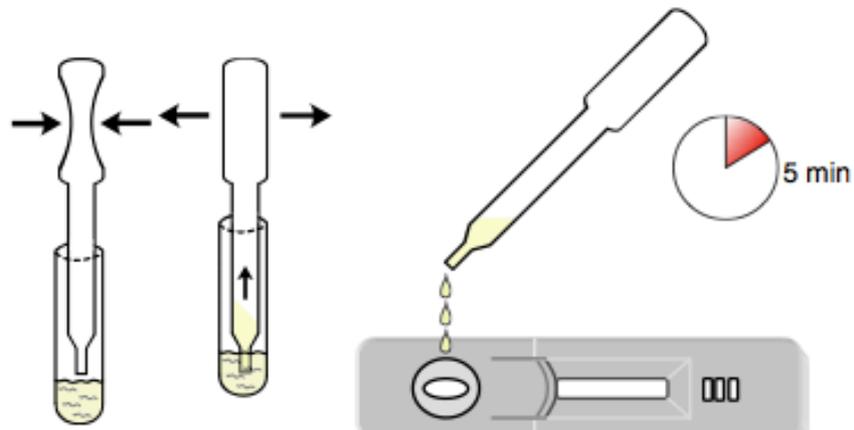


Figure 48 : Procédure d'extraction et de détection de *Chlamydia trachomatis* à partir de prélèvements génitaux [162].

Après ajout des réactifs A puis B et homogénéisation du prélèvement urinaire, ce dernier est directement déposé sur la cassette immunochromatographique (figure 49).

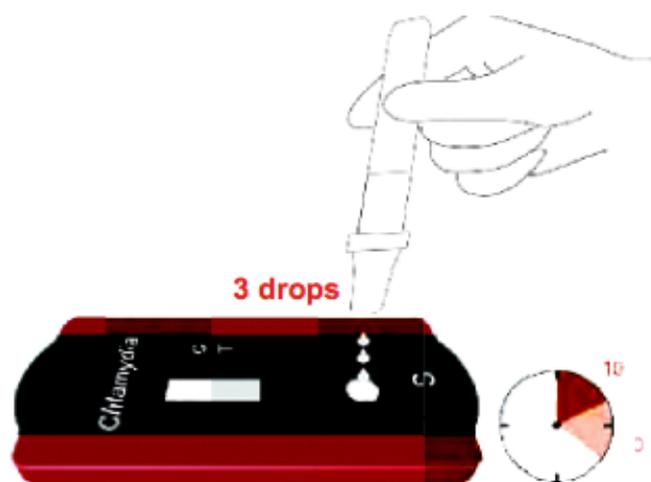


Figure 49 : Dépôt de la solution urinaire sur la cassette Ultimed® [163].

Compte tenu de leur faible acceptabilité en termes de sensibilité, peu de TROD possèdent le marquage CE autorisant leur vente en France. Ils sont cités sur le site de l'ANSM (tableau XI) [164].

Nom (fabricant)	Performances des prélèvements cervicaux	Performances des prélèvements urétraux	Performances des prélèvements urinaires (homme)
Quickstrip Chlamydia Ag® (Savyon Diagnostics)	Se/PCR : 85,5 %	Se/PCR : 78,4 %	Se/PCR : 90,9 %
	Sp/PCR : 96,7 %	Sp/PCR : 92,9 %	Sp/PCR : 99,0 %
Chlamydia antigen test® (Ultimed)	Se/PCR : 88,5 %	Se/PCR : 78,4 %	Se/PCR : 90,9 %
	Sp/PCR : 96,7 %	Sp/PCR : 92,9 %	Sp/PCR : 99,0 %
Clearview®Chlamydia (Alere)	Se/PCR : 92,0 %		Se/PCR : 77,8 %
	Sp/PCR : 98,6 %	-	Sp/PCR : 97,5 %
	VPP : 98,4 %		VPP : 86,6 %
	VPN : 99,2 %		VPN : 95,4 %

Table XI : Caractéristiques des TROD de *Chlamydia trachomatis* [165].

2.2.1.5.3.2. Limites

La sensibilité, la spécificité, les VPP et les VPN décrites dans les notices de ces TROD sont non satisfaisantes car génèrent de nombreux faux positifs et faux négatifs. Par ailleurs, des réactions croisées avec d'autres souches ont été rapportées comme *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria lactamica*, *Citrobacter freundii*, *Neisseria meningitidis*, *Candida albicans*, *Proteus vulgaris*, *Corynebacterium glutamicum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* et *Neisseria gonorrhoeae* [165].

Aucun TROD ne répond actuellement aux critères de performances et de prix. En effet, leur sensibilité et leur spécificité sont estimées insatisfaisantes par rapport aux tests de référence. Ils peuvent donc engendrer des faux négatifs et positifs entraînant une erreur de diagnostic. Par ailleurs, leur utilisation et l'obtention des prélèvements sont délicates voire difficiles, la durée du test est relativement longue et leur prix onéreux. Le TROD idéal répondant à des critères de fiabilité n'est pas encore disponible [166, 167].

2.2.1.5.4. TROD à l'officine

Du fait de sa forte prévalence, de son caractère asymptomatique mais transmissible et de ses complications, *Chlamydia trachomatis* est actuellement un problème de santé publique. Son dépistage, notamment à l'officine, pourrait en être une solution. Néanmoins, la difficulté de prélèvement et les performances médiocres de ces TROD constituent un frein à son utilisation par un professionnel de santé non clinicien. Ainsi, cette étude rejette l'utilisation de ce test à la pharmacie. Les avancées technologiques grandissantes, nous reparlerons certainement à l'avenir d'un test idéal permettant peut-être la mise au point d'un test satisfaisant réalisé à partir d'urine.

2.2.1.6. Orientation diagnostique du VIH

De nouvelles approches dans la prévention du SIDA et dans le dépistage du VIH sont désormais permises par des grandes avancées technologiques et réglementaires. En effet, de nouveaux outils techniques en particulier les TROD font maintenant partie intégrante des stratégies de lutte contre cette maladie.

Ce regain d'intérêt pour le diagnostic du VIH est lié aux recommandations américaines de 2006 pour de nouvelles stratégies de dépistage et à la permanence du retard du diagnostic en France [168, 169]. Ainsi, la notion de TROD a été introduite afin d'étendre l'utilisation des tests de diagnostic rapide en dehors du champ de la biologie sans heurter la médecine puisqu'ils sont uniquement à orientation diagnostique.

2.2.1.6.1. *Epidemiologie*

La séropositivité du VIH en France est estimée à environ 150 000 en 2012 et ne cesse de croître avec 10 517 sérologies confirmées positives, soit 161 sérologies positives par million d'habitants. Entre 2003 et 2010, parmi les 55 158 découvertes de séropositivité VIH, la part de celle du VIH-1 de 98 % et celle du VIH-2 était de 2 %. Enfin, les co-infections VIH-1 et 2 concernaient 0,1 % des diagnostics. L'InVS a noté une apparente diminution en 2011, qui ne s'avère néanmoins pas statistiquement significative comme le montre la figure 50 [170, 171].

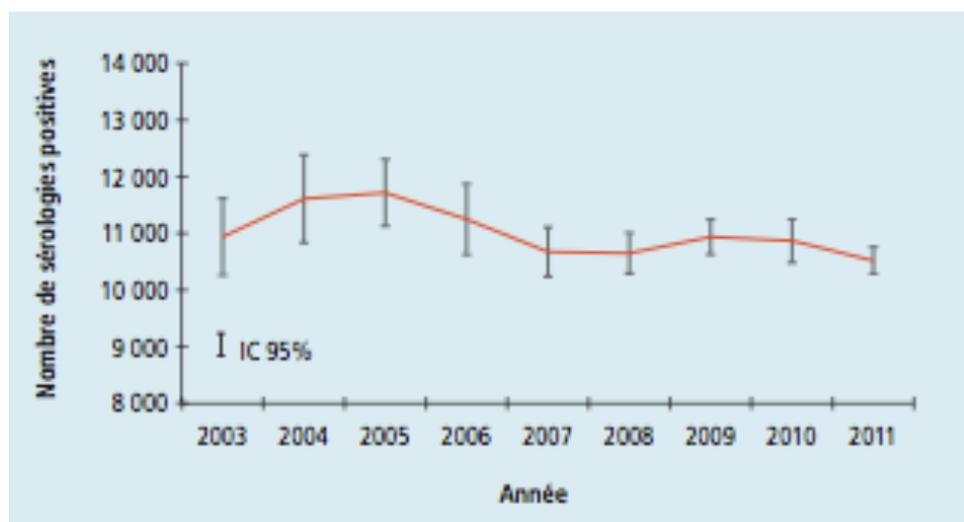


Figure 50 : Sérologies VIH confirmées positives entre 2003 et 2011 [170].

De plus, l'étude « ANRS Mortalité 2010 » montre qu'en 2010, le sida ne représentait plus qu'un quart des causes de décès des patients séropositifs, en France. Il a été observé que chez ces patients décédés, le diagnostic de l'infection fut tardif, retardant donc l'instauration d'un traitement antirétroviral. Ainsi, une amélioration du dépistage et une prescription précoce du traitement devraient diminuer la proportion de décès liés au SIDA. Dans cette perspective, et suite à la publication des recommandations d'élargissement du dépistage en 2010 par l'HAS, 5,2 millions de sérologies VIH ont été réalisées en France en 2011, soit une augmentation de 4 % par rapport à 2010. Il est cependant encore trop tôt pour déterminer si cet accroissement de diagnostics permettrait d'obtenir une diminution de la prévalence des personnes infectées par le VIH mais non diagnostiquées. La notification obligatoire de l'infection devrait permettre de poursuivre la surveillance dans les prochaines années [172, 173].

2.2.1.6.2. Diagnostic biologique du VIH

Afin de comprendre les performances des TROD et d'en discuter les limites, il est essentiel de comprendre la sérologie du VIH et son diagnostic actuel.

2.2.1.6.2.1. Sérologie du VIH

Transmis par voie sanguine ou sexuelle, le VIH est présent dans le sang, fixé sur les lymphocytes LT4. La cinétique d'apparition des différents éléments sérologiques est présentée figure 51.

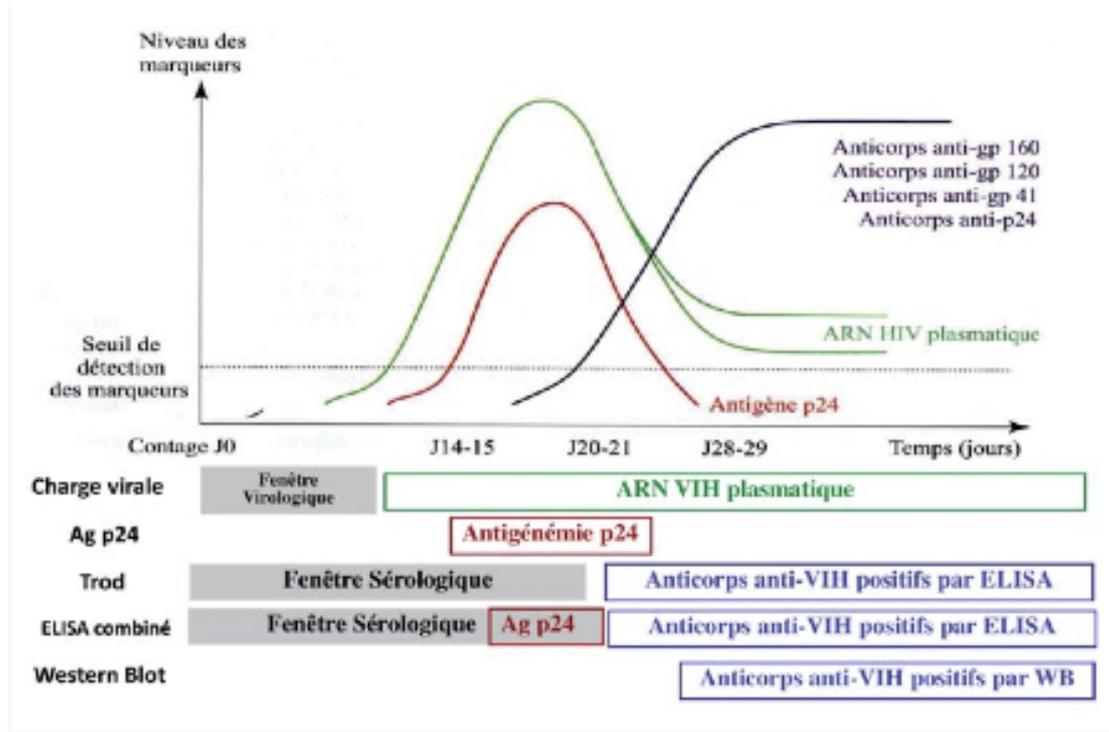


Figure 51 : Cinétique des marqueurs viraux du VIH [174].

Survenant 2 à 3 semaines après la contamination, la primo-infection est un événement court dans le temps. Durant celle-ci, les différents marqueurs de l'infection par le VIH vont apparaître (tableau XII) [174].

Délai après l'infection (jours)	ARN	Antigène p24	Anticorps		Western-blot	
			EIA	TROD	P24	P34
6-10	+	-	-	-	-	-
11-15	++	++	-	-	-	-
16-21	++	+	+/-	-	-	-
22-30	+	+/-	+	+/-	+/-	-
30-180	+	-	++	+/-	+	+/-
>180	+/-	-	++	+	++	+

Table XII : Cinétique des marqueurs précoces de l'infection par le VIH [174].

L'ARN viral et l'antigène p24 sont les premiers éléments viraux à apparaître. Leur recherche est donc utile pour diagnostiquer le virus lors de la primo-infection, dans les trois premières

semaines après le contage. Les premiers anticorps dirigés contre les protéines p24 du VIH apparaissent parallèlement à la baisse des antigènes p24. Les anticorps anti-enveloppe (gp160, GP120 et gp41) du VIH sont ensuite produits. Ces derniers sont de faibles avidité et affinité vis-à-vis des antigènes du VIH. Enfin, les derniers anticorps apparaissant sont dirigés contre la reverse transcriptase et l'endonucléase du VIH. Le phénomène de séroconversion totale s'étale donc dans le temps. Le patient entre alors en phase chronique et les marqueurs sérologiques ne varieront que très peu, jusqu'à l'apparition de l'immunodépression (SIDA). Les anticorps spécifiques des protéines du virus diminueront progressivement [174].

1.1.1.1.1.1. Diagnostic du VIH

Les stratégies de diagnostic biologique sont différentes en fonction de trois situations d'exposition supposée au VIH. Lors d'une exposition datant de plus de trois mois, la recherche des Anticorps anti-VIH sera effectuée en première intention et la recherche de l'Ag p24 ou l'ARN-VIH, en seconde intention. Par ailleurs, lors d'une primo-infection due au VIH, les Ac anti -VIH, marqueurs indirects de l'infection, sont absents pendant la phase très précoce qui fait suite à la contamination (figure X). Aussi il est recommandé d'associer au dépistage des Ac anti-VIH, prescrit obligatoirement, la recherche de l'antigène p24 par ELISA [175]. Enfin, lors d'une exposition datant de moins de trois mois, mais sans signes évocateurs de primo-infection, une stratégie du diagnostic biologique est alors proposée (tableau XIII).

	Sujet exposé en l'absence de traitement prophylactique antirétroviral	Sujet exposé ayant reçu un traitement prophylactique antirétroviral
Bilan initial lorsque le sujet est vu dans les 48 premières heures après l'exposition	. dépistage des Ac anti-VIH . Ag p24 ou ARN-VIH plasmatique (si expositions multiples dans les 2 derniers mois)	. dépistage des Ac anti-VIH . Ag p24 ou ARN-VIH plasmatique (si expositions multiples dans les 2 derniers mois)
Semaine 4	<i>Entre 3 et 6 semaines après l'exposition :</i> . dépistage des Ac anti-VIH . Ag p24 ou ARN-VIH plasmatique	
Semaine 8		<i>Entre 3 et 6 semaines après la fin du traitement :</i> . dépistage des Ac anti-VIH . Ag p24 ou ARN-VIH plasmatique
Semaine 12	<i>3 mois après l'exposition :</i> . dépistage des Ac anti-VIH	
Semaine 16		<i>3 mois après la fin du traitement :</i> . dépistage des Ac anti-VIH
6 ^e mois *	. dépistage des Ac anti-VIH	. dépistage des Ac anti-VIH

Table XIII : Stratégies de diagnostic lors d'une exposition de moins de trois mois [175].

Sont définies dans l'article 1 de l'arrêté du 28 mai 2010, les stratégies et les modalités de diagnostic : « en cas de résultat positif, une analyse de confirmation par western-blot ou immunoblot est réalisée à l'initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin et permet de différencier une infection à VIH-1 ou à VIH-2. Si le résultat de l'analyse de confirmation est négatif ou douteux, le biologiste effectue à son initiative sur le même échantillon sanguin une détection de l'antigène p24 du VIH-1, avec un réactif, revêtu du marquage CE, ayant un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de deux unités internationales par millilitre, confirmée par un test de neutralisation en cas de positivité.

Lorsqu'il en a la possibilité, le biologiste peut réaliser à la place de cette détection, une recherche d'ARN viral plasmatique du VIH-1. La présence des anticorps anti-VIH-1 et 2 ou de l'antigène p24 du VIH-1 chez un individu n'est validée qu'après réalisation d'un diagnostic biologique dans les conditions décrites au premier alinéa sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement au moyen d'un réactif, revêtu du marquage CE, identique ou différent » [176].

2.2.1.6.3. TRODs dans le cadre du VIH

2.2.1.6.3.1. Contexte juridique

L'arrêté du 28 mai 2010 cite quatre situations d'urgence nécessitant un recours à un TROD du VIH sur sang total, sérum ou plasma et ce, en cas d'accidents d'exposition au sang (AES), d'exposition sexuelle récente afin de proposer éventuellement un traitement post-exposition, au cours d'un accouchement pour une femme dont on ne sait pas si elle est infectée ou non, en cas d'urgence diagnostique devant des symptômes évoquant un SIDA [176]. De plus, l'arrêté du 9 novembre 2010 élargit l'utilisation des TROD du VIH à des situations ne nécessitant pas de dépistage en urgence pour « toute personne, dans son intérêt et pour son seul bénéfice, après l'avoir informée et avoir recueilli son consentement libre et éclairé ». Dans ces situations, un médecin exerçant en cabinet libéral, un biologiste médical, une sage-femme, un infirmier, ou un médecin exerçant dans un établissement ou un service de santé ou une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire, sont autorisés à effectuer des TROD à condition qu'ils soient formés. Cet arrêté les autorise également aux salariés ou bénévoles, non professionnels de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative. Ainsi, « toute structure souhaitant mettre en place ce dispositif devra conclure une convention d'habilitation avec le directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétente. Celle-ci comprendra un cahier des charges » [176].

Cet arrêté est par ailleurs soutenu par le plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010 à 2014 afin de renforcer et d'élargir l'offre de dépistage de l'infection à VIH [177].

2.2.1.6.3.2. Principe des tests existants

L'analyse des principes et des performances de ces tests est essentielle à l'étude pour l'application de ces tests à l'officine.

Les TROD du VIH utilisent des antigènes de synthèse d'enveloppe des VIH-1 et VIH-2. Le principe de ces tests est basé en général sur celui de l'immunochromatographie par flux latéral

ou de la filtration sur membrane. Les réactions sont révélées au bout de quelques minutes et ce, jusqu'à trente minutes. Les matrices utilisées sont le sang total, le sérum, le plasma et le liquide cravculaire. Ces TROD VIH ayant le marquage CE détectent, à la fois, les anticorps anti-VIH-1 et VIH-2. De plus, la trousse Determine TM HIV-1/2 Ag/Ac Combo et CoreHIV® détecte également l'antigène p24 de façon simultanée et différenciée dans une seconde fenêtre de lecture [174, 178]. Quelques tests rapides sont reportés dans le tableau XIV.

Nom	Fabricant, pays (distributeur en France)	Matrices	Antigènes utilisés
INSTI HIV 1/2®	Biolytical, Canada (Servibio)	ST, S, P	Gp 41, gp 36
VIKIA HIV 1/2®	BioMérieux, France (BioMérieux)	ST, S, P	VIH 1, gp 41, gp 36
DetermineHIV1-2®	UnipathLtd, UK (Inverness)	ST, S, P	Non précisés sur la notice
CoreHIV 1/2®	CoreDiagn, UK (CoreDiagn)	S	Gp 41, p 24, VIH 1, gp 36
ImmunoflowHIV1-HIV2®	CoreDiagn, UK (Fumouze)	S	Gp 120, gp 41, VIH 1
ImmunoCombII HIV1+2®	OrgenicsLtd, Islande (Inverness)	S, P	Gp 41, gp 36, gp 120
DoublecheckII HIV 1/2®	OrgenicsLtd, Islande (Inverness)	S, P	Non précisés dans la notice
RetroscreenHIV®	QualproDiagn, Inde (All Diag)	S, P	gp 41, gp 120, VIH 1
OraquickAdvance®	Orasure, US (Orgentec)	Sal, ST, P	gp 41, gp 36
DetermineCombo®	UnipathLtd, UK (Inverness)	ST, S, P	Ag p24 et autres non précisés

Matrice : S, sérum; P, plasma ; ST, sang total ; Sal, liquide cravculaire.

Table XIV : Principaux TROD marqués CE commercialisés en France [174].

Les premiers TROD avaient pour matrice du sérum ou du plasma. Ceux-ci apportaient une contrainte importante en termes de praticabilité car elles nécessitaient une ponction de sang veineux et sa centrifugation. Les fabricants ont alors développé des trousse utilisant d'autres matrices grâce aux avancées technologiques : le sang total capillaire, le liquide cravulaire ou les urines [174]. Néanmoins, les performances pour ces deux dernières matrices sont apparues bien inférieures à celle utilisant le sang [179]. En France, les matrices utilisées sont le sang total capillaire, le sérum et le plasma.

Enfin, un algorithme de dépistage a été proposé figure 52. Ces tests ne donnent pas une valeur prédictive de 100 % dès qu'ils sont utilisés moins de trois mois après une exposition au VIH. Ils sont donc réservés en pratique pour les patients en phase chronique.

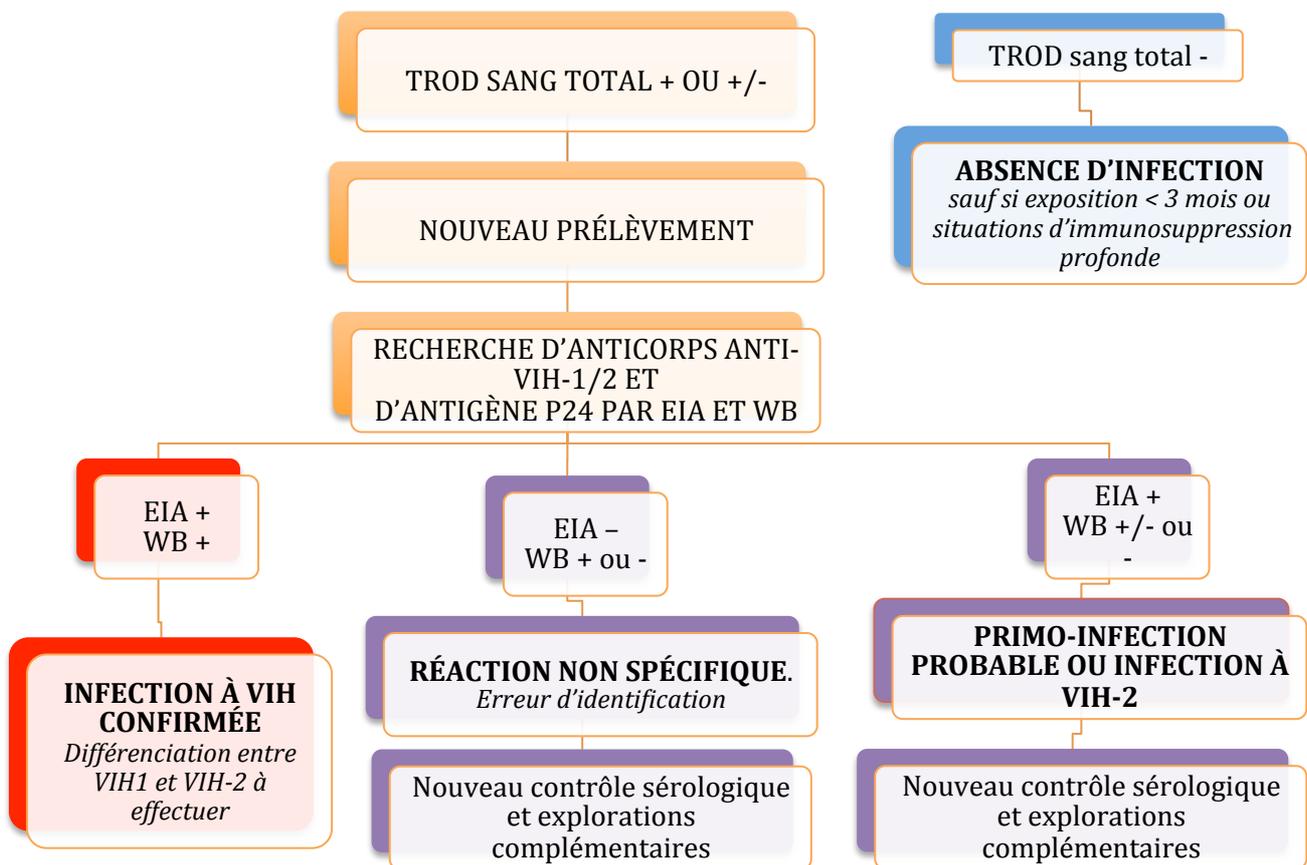


Figure 52 : Algorithme d'utilisation des TROD pour le VIH (adultes et enfants de plus de 18 mois) [174].

2.2.1.6.3.3. Performances

2.2.1.6.3.3.1. Caractéristiques internes des tests

La sensibilité des tests est différente selon la matrice utilisée (tableau XV). En effet, les tests utilisant la salive présentent une sensibilité bien inférieure aux autres [179].

	Salive	Goutte de sang	Sérum
Oraquick®	Se : 99,3 % Sp : 99,87 % VPP : 97,78 % VPN : 99,61 %	Se : 99,6 % Sp : 100 %	Se : 99,6 % Sp : 99,9 %
Vikia®	-	Se : 98,50 % Sp : 99,95 %	Se : 99,59 % Sp : 99,71 %
Determine quatrième génération®	-	Se : 100 % Sp (p24) : 99,66 % Se (Anticorps anti-VIH) : 99,21 % VPP : 100 % VPN : 98,40 %	
INSTI®	-	Se : 99,8 % Sp : 99,5 %	Se : 99,9 % Sp : 100 %

Table XV : Sensibilité des tests rapides VIH en fonction de la matrice utilisée [179, 180, 181, 182].

La trousse INSTI VIH-1/2®, est un TROD dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures à 99 %. En pratique, la réalisation du test INSTI ® est simple. En effet, les réactifs étant prêts à l'emploi, 50 µL de sang total capillaire sont nécessaires. INSTI® est actuellement utilisé par Médecins du monde pour le dépistage du VIH en Guyane, et le Service de Santé des Armées l'a d'ores et déjà sélectionné. Il est également testé dans le cadre du protocole UREP (Urgence Dépistage) en service d'accueil des urgences (SAU). Chaque année 17 millions de personnes se rendant au SAU, ce test constitue donc un moyen fiable de toucher une grande

partie de la population puisque le dépistage est un outil majeur de prévention contre le VIH [178, 183].

2.2.1.6.3.3.2. Limites

Les points limitants des TROD, lorsqu'ils sont utilisés comme outils de dépistage sérologique, sont les mêmes que ceux des tests ELISA. En effet, la fenêtre de primo-infection, la diversité des souches du VIH, les situations exceptionnelles de l'utilisation d'un traitement prophylactique au moment du dépistage, la qualité des trousse et le suivi de qualité des lots représentent des situations délicates amenant les TROD à utiliser un algorithme de diagnostic.

L'hémolyse du sang, la dilution des anticorps entraînée par la présence des globules rouges ou la très faible quantité de ces anticorps dans le liquide cravculaire, le court temps de réaction, la nature des antigènes détectés constituent autant de paramètres réduisant la sensibilité des TROD utilisant le sang total ou la salive. Les tests utilisés ne peuvent pas être conservés. Il existe donc une absence de traçabilité quant à sa réalisation, sa validation et son interprétation [179].

La fenêtre sérologique pose un certain nombre de problèmes diagnostiques lorsque ces tests sont utilisés, puisqu'ils peuvent donner des faux négatifs. La détection des antigènes p24 et des anticorps anti-VIH est nécessaire afin de raccourcir cette fenêtre. Ainsi, la trousse INSTI VIH-1/2® dite de quatrième génération possède ces caractéristiques et permettrait d'éviter ces faux négatifs [174]. Par ailleurs, plusieurs sous-types du VIH sont présents en France et semble poser des problèmes diagnostiques. Or, toutes les trousse de dépistage sont produites sur la séquence du sous-type B. Aussi, lors d'une infection par un autre sous-type, les anticorps produits peuvent être moins bien reconnus, surtout lors des phases précoces et très tardives de l'infection [184].

De plus, la gestion des déchets biologiques dans les structures hors laboratoires est une question importante à souligner. Enfin, la question de la prise en charge est également à envisager lors de l'utilisation hors des protocoles habituels, sachant que les prix de ces TROD varient de 2 à 8 euros et qu'ils ne sont ni remboursés par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie ni par les mutuelles [174].

2.2.1.6.3.4. Avantages

Les avantages sont nombreux et sont basés sur la rapidité et la miniaturisation du test permettant leur utilisation en dehors des laboratoires. Leur sensibilité et leur spécificité sont

satisfaisantes lors de la phase chronique de l'infection [174]. Le tableau XVI conclut sur les performances des TROD face aux tests ELISA utilisés dans les laboratoires.

	Avantages	Inconvénients
TROD	Facilité d'emploi, stockage à température ambiante, sensibilité et spécificité satisfaisantes lors de la phase chronique.	Manque de sensibilité dans les phases précoces de l'infection, manque de traçabilité, subjectivité de lecture problème d'élimination des déchets biologiques, prix : 2 à 8 euros.
Tests ELISA 4^{ème} génération	Grande sensibilité, y compris en primo-infection, excellente spécificité, évaluable sur panels congelés, traçabilité, automatisables, donc prix réduits.	Nécessité d'une structure, nécessité d'une chaîne du froid.

Table XVI : Comparaison avantages et des inconvénients des TROD avec les tests ELISA [174].

Ainsi, la délocalisation des TROD, autorisée par l'arrêté du 9 novembre 2010, dans le milieu associatif habilitée par une ARS, a permis le dépistage de 2 335 hommes en 2010 dans certaines associations et ce, en un an : 52 (2,2 %) étaient positifs au VIH, tous confirmés biologiquement, l'infection étant très récente dans 61 % des cas. L'âge médian de ces sujets était de 29 ans ; 78 % des hommes étaient homosexuels. Ce type de dépistage a été choisi pour sa rapidité par 77 % de cette population, à 44 % pour son caractère associatif et à 34 % pour sa facilité d'accès. Notons que 59 % de ces hommes n'abordent jamais leur santé sexuelle avec leur médecin habituel. Les auteurs concluent que ce dispositif semble répondre

aux besoins des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, qu'il permet le suivi immédiat et montre la haute prévalence de l'infection VIH dans cette population [185].

2.2.1.6.4. *Autotests du VIH*

En juillet 2012, l'agence américaine des médicaments (FDA) a autorisé un test de diagnostic rapide VIH destiné à la vente libre. Ce test, OraQuick VIH 1-2®, détecte en 20 minutes les anticorps anti-VIH1 et anti-VIH2, à partir d'un simple échantillon de salive. Il est fiable à 99,98 % dans le cas où les personnes ne sont pas contaminées mais seulement à 92 % dans le cas inverse. Par ailleurs, la FDA soulève l'incertitude des trois mois suivant un possible contact avec le virus [186, 187].

En France, en 2013, le Conseil National du SIDA (CNS) et le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) se sont montrés favorables aux autotests du VIH en France. A partir des données américaines, le CNS a estimé que 4 000 nouvelles séropositivités pourraient être découvertes et que 400 nouvelles infections pourraient être évitées lors de la première année d'introduction. L'évaluation approfondie aux Etats-Unis sur le test Oralquick® rapporte que sa sensibilité est de 99,8%, sa spécificité de 99,87 % et qu'il est très bien utilisé par les patients. Seuls 56 personnes sur 4465 l'ont utilisé de manière non appropriée. Par ailleurs, le CNS souhaite que les autotests soient proposés en pharmacie [188].

Ces autotests garantissent l'anonymat du patient, ce qui dans cette infection, souffrant de ségrégation sociale, constitue un grand atout. Néanmoins, l'interprétation de ces tests peut être difficile. En effet, la sérologie du VIH est très compliquée même si l'autotest est, en soi, facile d'utilisation et d'interprétation. La fenêtre sérologique, explicitée précédemment, est souvent responsable de faux négatifs. Il est ainsi essentiel d'avoir connaissance de ces données ainsi que d'un algorithme de décisions. Il faut donc avoir conscience, en amont, de la complexité du diagnostic sérologique en fonction de la distance de l'exposition.

Enfin, l'autre difficulté est de faire comprendre à ce patient, qu'un diagnostic de confirmation est obligatoire pour affirmer une séropositivité. Cette dernière s'effectue en laboratoire : il faudra donc que ce dernier achève son diagnostic en se rendant dans cette structure afin d'établir une confirmation et d'instaurer un traitement antirétroviral le plus précocement possible. Comme on peut le présager, cette condition sera difficile pour le patient. Dans une société où le VIH est stigmatisé, la peur de se rendre dans un laboratoire pour confirmer l'infection est une situation dans laquelle seront concernés un grand nombre de séropositifs. Les notices de ces tests devraient donc constituer un très bon guide d'accompagnement, le patient utilisant ce test devra être rapidement entouré et orienté dans cette démarche.

2.2.1.6.5. TROD à l'officine

L'infection du VIH est un lourd fardeau psychologique dont l'évolution s'effectue dans un contexte social stigmatisant et discriminant. L'annonce d'une séropositivité est un choc pour le patient qui réclamera de la confiance et de la confidentialité. Selon le groupe Pasteur Mutualité, 92 % des Français déclarent faire confiance à leur pharmacien. Avec ce chiffre, ils arrivent à égalité avec les médecins généralistes [189]. L'officine a ainsi toujours été un lieu privilégié pour établir un lien de confiance et pour communiquer sur les pathologies et les difficultés sociales engendrées. C'est pourquoi, le Comité consultatif national d'éthique revendique cette structure pour la vente des autotests permettant le dépistage du VIH [188].

De surcroît, l'arrêté du 9 novembre 2010 autorise l'utilisation des TROD du VIH aux salariés ou bénévoles formés, non professionnels de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative à condition qu'elle soit habilitée par une ARS. [190].

Expliquées dans les parties précédentes, les TROD possèdent des limites d'interprétation notamment durant la fenêtre sérologique et des limites internes aux tests pouvant engendrer des faux négatifs. Les patients doivent être ainsi guidés et accompagnés afin de comprendre la situation selon la distance d'exposition et les modalités d'utilisation du test. De plus, ce test ne constitue qu'un point de départ du dépistage ; une confirmation devant être effectuée par un laboratoire utilisant une technique ELISA selon un algorithme de diagnostic et étant nécessaire afin d'instaurer précocement un traitement antirétroviral. Ainsi, dans une politique de dépistage de masse avec le plan national de lutte contre le SIDA 2010-2014, le pharmacien, tout comme un bénévole non professionnel de santé, peut avoir un rôle grandissant dans la prévention du VIH. D'après le CCNE, les TROD seraient vendus sur place. Le pharmacien, formé, n'aurait plus qu'à effectuer un prélèvement, l'appliquer sur le test et attendre quelques minutes en conseillant le patient dans sa démarche.

L'arrêté du 11 juin 2013 autorise le pharmacien à effectuer des tests capillaires d'évaluation de la glycémie, et donc à prélever une goutte de sang et à l'apposer sur un support [4]. Pour les TROD du VIH, le protocole est le même (figure 53).

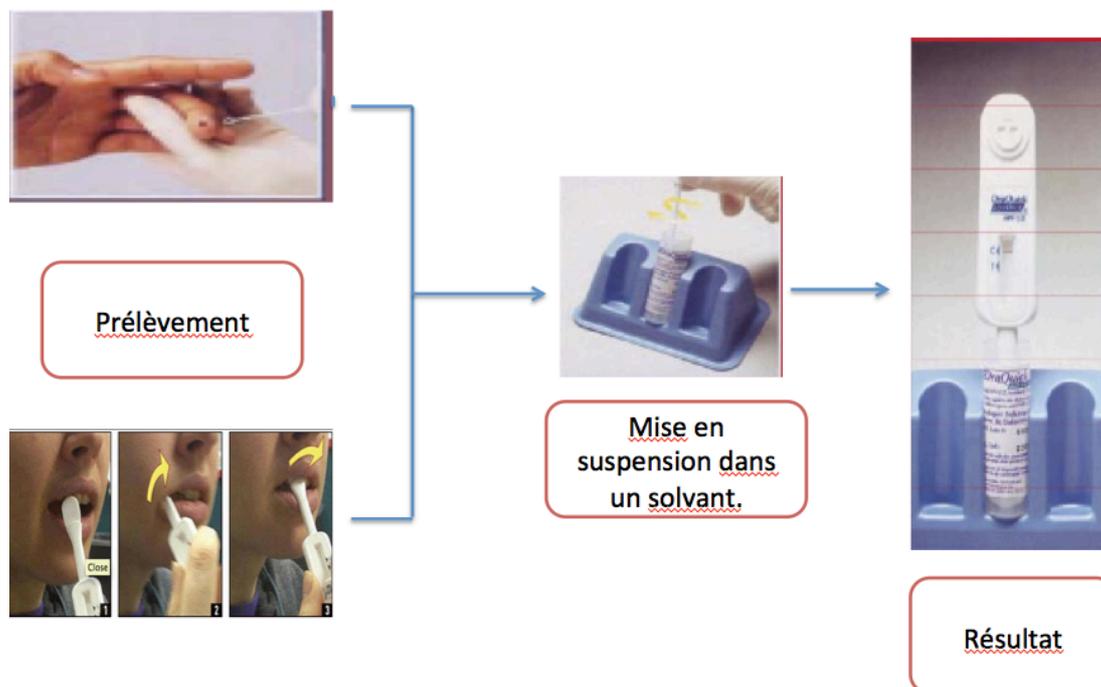


Figure 53 : Protocole d'utilisation de Oraquick® [191]

Si le problème repose sur les possibles AES lors d'un prélèvement alors il faut savoir qu'une méta-analyse a démontré que le test de dépistage du VIH par la salive, OraQuick VIH 1-2®, est tout aussi précis que le test sanguin auprès des populations à haut risque. La sensibilité du test diminue néanmoins légèrement chez les populations à faible risque [192].

Accompagné dans sa démarche, guidé psychologiquement, le patient est alors déjà entré dans le parcours de soins. Par ailleurs, le pharmacien formé aura posé les questions essentielles de réponse à l'algorithme présenté figure XIII. Il sera ainsi à même d'interpréter de potentiels faux négatifs. Aussi, dans un cas de séropositivité, il pourra intégrer le patient dans un parcours pluridisciplinaire en suivant un PPSPR, orientant ce dernier vers un médecin afin d'effectuer un diagnostic de confirmation et afin de mettre en place un traitement antirétroviral. Accueillant entre trois à quatre millions de patients par jour en France, le pharmacien, professionnel de santé publique, pourrait avoir un rôle clé quant au dépistage et à la prévention du VIH.

Par ailleurs et pour clore, les TROD des hépatites B sont en cours de réflexion et de fabrication, cette pathologie étant également transmissible par voie sexuelle. Des tests combinés VIH/hépatite B sont en étude [193].

2.2.2. Campagnes de dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires et du diabète

Les pharmaciens ont d'ores et déjà pris des initiatives pour organiser des dépistages au sein des officines, ce qui suscite d'ailleurs de vives controverses. L'IGAS recommande une étude permettant de définir quelles seront les pathologies applicables au dépistage en officine. Le dépistage est déjà pratiqué dans certaines officines pour le diabète, et pour les facteurs de risque cardiovasculaires. Celui-ci a été entrepris à l'initiative de la profession, avec le soutien parfois de l'industrie pharmaceutique ou des assureurs complémentaires. Les protocoles de dépistage, même s'ils ne font pas l'unanimité, ont été généralement établis avec l'aide de sociétés savantes ou de médecins référents mais n'ont pas fait l'objet d'une validation par l'HAS [1].

Notre étude propose l'application des TROD à ces campagnes de dépistage : ils en constitueront en effet un moyen technique. Ces deux pathologies, le diabète et les maladies cardiovasculaires, ont été choisies puisque la gravité de leurs complications, le retard de diagnostic ainsi que leur coût direct et indirect, en font un problème majeur de santé publique.

2.2.2.1. Campagne de dépistage du diabète à l'officine

Nota bene : le diabète sera étudié ici tant en termes de pathologie qu'en termes de facteur de risque cardiovasculaire.

2.2.2.1.1. *Epidémiologie*

La prévalence du diabète de type 2 en France, et dans le monde, ne cesse de progresser, les dépistages et l'amélioration de l'organisation du système de soins en étant responsables. Effectivement, entre 2000 et 2009, cette prévalence est passée de 2,6 % à 3,99 %. Le nombre de diabétiques traités a augmenté en France de 1,6 à 2,9 millions, l'incidence étant de 2 pour 1000, soit 100 000 nouveaux cas par an [194].

De plus, il convient d'ajouter la prévalence du diabète diagnostiqué et non traité par des médicaments et celle du diabète non diagnostiqué. Elles ont été estimées, à partir d'une seule glycémie veineuse à jeun, respectivement à 0,6 % et à 1,0 % chez les 18-74 ans en France métropolitaine en 2006, ce qui représente environ entre 500 000 et 600 000 diabétiques qui s'ignorent. De plus, cette étude a démontré que la prévalence du diabète non diagnostiqué serait plus élevée chez les sujets plus âgés [195]. Les estimations de la prévalence du diabète connu et du diabète méconnu varient suivant les études. L'HAS retient l'existence d'un diabète méconnu pour 3 diabètes connus en France. Cependant, la prévalence théorique du

diabète non diagnostiqué est difficile à établir en raison de son caractère souvent latent. Méconnu, il évolue de manière insidieuse et aboutit à de nombreuses complications. Ainsi, ce sont ces personnes qui sont visées par les recommandations de dépistage de l'HAS [196].

Par ailleurs, d'après une étude anglaise estimant sur 20 ans et sur 5 000 patients, les risques cardiovasculaires dus au diabète, il a été relaté qu'une augmentation de la HbA1c de 1 % correspondrait à une augmentation du risque relatif de mortalité cardiovasculaire de 10 % sur 10 ans [197]. Le dépistage du diabète doit donc également être considéré pour ses complications cardiovasculaires.

Enfin, le coût de la consommation médicale totale des diabétiques, c'est-à-dire les soins relatifs au diabète et à leurs autres affections, a été évalué à 12,9 milliards d'euros en 2007, dont 5 milliards d'euros pour les soins hospitaliers et 3,3 milliards d'euros pour les médicaments [198]. De plus, le coût des complications a été estimé à 4,53 milliards d'euros. Ainsi, d'un point de vue économique, le diabète constitue également un problème majeur de santé publique. La réduction de ses complications par un dépistage précoce allègerait vraisemblablement le budget octroyé à cette pathologie [199].

2.2.2.1.2. *Pathologie*

Le diabète de type 2, ou non insulino-dépendant, est inhérent à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme et n'a aucune origine auto-immune. Il est possible de prévenir son apparition en pratiquant une activité physique modérée et en adoptant une bonne hygiène alimentaire. La maladie peut rester longtemps asymptomatique et son diagnostic est souvent fortuit. Les complications à long terme sont nombreuses. Il s'agit de complications microangiopathiques telles que des néphropathies, des rétinopathies ou des neuropathies et macroangiopathiques avec un risque d'infarctus du myocarde, d'artérites des membres inférieurs ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Le diabète gestationnel apparaît pendant la grossesse et possède les mêmes symptômes que le diabète de type 2. Il est dû à un trouble de la tolérance glucidique qui conduit à une hyperglycémie. Le but du traitement est de maintenir la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/L de sang afin d'éviter les complications materno-fœtales. Le risque pour l'enfant est la macrosomie et également le développement d'un diabète de type 2. Le dépistage du diabète gestationnel est encore controversé à l'heure actuelle. En effet, il n'y a pas de preuve que le dépistage systématique ou ciblé réduise la mortalité et la morbidité périnatale. De plus l'efficacité des traitements n'est pas non plus clairement démontrée dans ce cas [200].

Le traitement repose tout d'abord sur le respect des règles essentielles d'hygiène alimentaire et d'hygiène de vie. Le traitement par antidiabétiques oraux ou insuline est instauré par la suite.

2.2.2.1.3. Diagnostic du diabète

Trois critères permettent le diagnostic du diabète : une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L (11 mmol/L), une glycémie à jeun (depuis au moins 8 heures de jeûne) supérieure 1,26 g/L (7 mmol/L) ou une glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose supérieure à 2g/L (11 mmol/L) [201]. D'autre part, la surveillance du traitement s'effectue par suivi du taux de HbA1c et la fréquence de la surveillance glycémique s'établira en fonction de la gravité du diabète [201]. Enfin, l'hyperglycémie modérée à jeun est un stade précurseur du diabète qui correspond à une glycémie élevée à jeun et à un risque de développer un diabète [202].

2.2.2.1.4. TROD du diabète à l'officine

La politique nutritionnelle menée dans le cadre du Programme National Nutrition et Santé, instaurée par le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale en 2005 fait partie de la prévention du diabète et de ses facteurs de risques. Cette promotion de la santé a notamment pour but de réduire la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'adulte et chez l'enfant, facteurs de risques importants du diabète. Le pharmacien représentant essentiel dans l'application de ces recommandations doit conseiller ses patients. Par ailleurs, ce dernier, acteur de prévention secondaire, doit s'impliquer dans les politiques de dépistage du diabète. Citée plus haut, l'estimation des diabétiques non diagnostiqués serait d'environ 500 000 personnes en France. Sachant que la précocité du diagnostic évite une prise en charge thérapeutique importante et contraignante ainsi que les complications du diabète, le dépistage officinal peut représenter un véritable impact en termes de prévention. Enfin, le coût du suivi des diabétiques et de ses complications est très élevé. Ainsi, un diagnostic précoce aurait également un impact en économie de santé, c'est-à-dire pour la collectivité.

2.2.2.1.4.1. Contexte juridique

L'arrêté du 11 juin 2013 autorise le pharmacien d'officine à effectuer un TROD capillaire d'évaluation de la glycémie dans le cadre du « repérage d'une hypoglycémie, d'un diabète ou dans l'éducation thérapeutique d'un patient ». En d'autres termes, ce dernier est autorisé à effectuer un dépistage du diabète afin de faire entrer le patient le plus précocement possible dans le parcours de soins [4].

2.2.2.1.4.2. Principe et caractéristiques

Les lecteurs de glycémie permettent de mesurer la glycémie à partir d'une goutte de sang capillaire obtenu par piqûre du bout du doigt. L'opérateur dépose ensuite une goutte de sang sur une bandelette insérée dans le lecteur (figure 54).



Figure 54 : Lecture d'une glycémie par un lecteur Freestyle® [203].

Le sang diffuse alors vers la zone de réaction. Le principe du dosage repose sur une méthode électrochimique avec mesure ampérométrique. En général, le dosage est réalisé par une glucose oxydase, voire une glucose déshydrogénase. Le glucose sanguin réagit avec les composants de la bandelette en produisant un courant électrique dont l'intensité est mesurée et convertie en valeur glycémique. D'ailleurs, certains lecteurs couplent cette méthode avec une méthode colorimétrique. La glycémie mesurée sur sites alternatifs est bien corrélée avec la glycémie mesurée au doigt, à condition que cette glycémie soit stable [204, 205].

Enfin, le service médical rendu doit satisfaire à la norme ISO EN 15197 afin d'obtenir le remboursement. La différence, entre la valeur donnée par le lecteur de glycémie et la valeur donnée par le système de référence, doit être au maximum de $\pm 15 \%$ pour des concentrations inférieures à 75 mg/dL, et de $\pm 20 \%$ pour des concentrations supérieures à 75 mg/d. L'ANSM réalise des contrôles fréquents sur ces lecteurs afin de vérifier les données de chaque fabricant [206].

2.2.2.1.4.3. Limites des TROD

Des interférences sont envisageables et peuvent induire des résultats erronés. En effet, certaines sont dues à des médicaments : les concentrations sanguines anormalement élevées en paracétamol, salicylates, acide ascorbique, xylose interfèrent avec le système électrochimique du lecteur. Leur seuil est évalué dans la notice du lecteur. De plus, les

traitements par oxygénothérapie ou par des solutions de perfusion contenant d'autres sucres, tels que du maltose ou du galactose peuvent interagir avec certains lecteurs [207].

D'autre part, les taux d'hématocrite et de la concentration de la bilirubine peuvent également engendrer des résultats erronés. C'est également le cas lors d'une dilution ou d'une concentration sanguine constatée chez les femmes enceintes, les nouveaux-nés, les personnes déshydratées, hypotendues, hyperlipémiques ou hyperuricémiques [207].

2.2.2.1.5. *Dépistage du diabète à l'officine*

La pharmacie délivre ces autopiqueurs et ces lecteurs aux patients diabétiques. Lors d'un premier traitement, l'éducation thérapeutique passe par l'explication du fonctionnement du lecteur et de la réalisation du prélèvement capillaire. Avec l'arrêté du 11 juin 2013, le pharmacien est autorisé à réaliser ce test, notamment dans le cadre d'un dépistage.

L'hypothèse serait donc la suivante. Les pouvoirs publics pourraient instaurer des campagnes de dépistage à l'officine, et ce, visant toute la population avec un suivi particulier pour les populations à risque telles que les femmes enceintes. Ainsi, le pharmacien formé, pourrait sur demande du patient, et en se basant sur les recommandations de l'HAS qui définit les modalités de dépistage de cette pathologie par la présence d'une glycémie supérieure ou égale à 2g/L associés ou non à des symptômes tels qu'une polyurie, une polydipsie et un amaigrissement, effectuer une mesure de la glycémie. [196].

Par ailleurs, un PPSPR du diabète de type 2 a déjà été instauré (Annexe 8). Si un patient, lors d'une de ces campagnes de dépistage officinal, présente une hyperglycémie supérieure à 2g/L, le pharmacien l'orientera vers son médecin traitant en mettant en place un protocole pluridisciplinaire dans un premier temps. Il lui donnera tous les conseils hygiéno-diététiques et lui remettra une fiche de conseils. Dans un second temps, muni de sa fiche de suivi spécifiant la traçabilité et les résultats du test, le patient entrera précocément dans le parcours de soins en étant pris en charge par un médecin généraliste.

2.2.2.2. *Campagne de dépistage des hypercholestérolémies à l'officine*

En France et en 2011, les maladies cardiovasculaires occupent la deuxième place au rang des causes de mortalité. Un quart de ces décès sont dus à une cardiopathie ischémique, 20 % à une maladie cérébrovasculaire et 15 % à une insuffisance cardiaque [208]. Les principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont le tabagisme, une mauvaise alimentation, l'obésité, le manque d'activité physique, l'hypertension artérielle, le diabète et

l'hyperlipidémie. La modification d'un de ces facteurs tend donc à diminuer ces pathologies athérosclérotiques et donc à augmenter l'espérance de vie [209, 210].

L'hypercholestérolémie constitue un facteur de risque vasculaire majeur. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol diminuaient le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, le LDL-cholestérol étant la fraction la plus athérogène du cholestérol. Effectivement, lorsqu'il est en excès, il s'accumule dans la paroi artérielle et favorise le développement de la plaque d'athérome. *A contrario*, l'élévation du HDL-cholestérol est associée à une diminution du risque vasculaire, mais à une augmentation de ce risque quand il est trop faible. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque qui peut généralement être prévenu ou traité. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) a pour objectif de réduire le taux de la LDL-cholestérolémie moyenne dans la population générale adulte afin de contribuer à la réduction du risque cardio-vasculaire. Cette approche au niveau populationnel est complémentaire de l'approche individualisée qui consiste à détecter et traiter les hypercholestérolémies afin d'abaisser la concentration sérique du LDL-cholestérol [211].

En France, la DREES estime que les maladies cardio-vasculaires représentent le poste le plus important de dépenses au sein de la consommation de biens et services médicaux hors prévention, à savoir 12,6 % des dépenses de santé [212]. De plus, les dépenses remboursées liées aux maladies cardio-vasculaires ont augmenté de 5,8 % en moyenne de 2005 à 2007 pour le régime général. A elles seules, les pathologies cardio-vasculaires expliquent ainsi un quart de la croissance de la dépense remboursée contre 17 % pour les tumeurs malignes et 15 % pour le diabète [213].

2.2.2.2.1. *Epidémiologie*

L'hypercholestérolémie est fréquente. En effet, selon l'Étude Nationale Nutrition Santé, chez les adultes de 18-74 ans, la cholestérolémie totale moyenne s'élevait à 5,37 mmol/l (valeurs usuelles : 5,30-5,45) et la LDLémie moyenne à 3,29 mmol/l (3,23-3,35). Ces deux derniers paramètres augmentent avec l'âge mais de manière différente selon le sexe. Chez les hommes, aucune différence n'était observée entre les 30-54 ans et les 55-74 ans alors que les 18-29 ans présentaient systématiquement des valeurs plus faibles, respectivement 4,44 mmol/l (4,25-4,64) et 2,63 mmol/l (2,48-2,77). Chez les femmes, en revanche, l'augmentation est progressive, passant respectivement de 4,78 mmol/l (4,53-5,03) et 2,80 mmol/l (2,60-3,00) pour la tranche d'âge 18-29 ans à 5,89 mmol/l (5,78-6,01) et 3,61 mmol/l (3,50-3,71) pour la tranche d'âge 55-74 ans [214].

Dans l'étude qui suit, les sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire ou traités par un médicament hypolipémiant ont été exclus. Les résultats présentés correspondent donc à la prévalence des différentes dyslipidémies de sujets n'ayant pas été en contact avec le système de santé, ce qui donne un très bon reflet de la prévalence des hyperlipidémies en France. Les résultats de cette étude montrent que l'hypercholestérolémie pure reste l'anomalie la plus souvent rencontrée avec 30 % de la population adulte porteuse de ce type d'affection. La deuxième anomalie la plus représentée correspond à la baisse isolée du HDL-cholestérol rencontrée dans 12 % des cas [215].

2.2.2.2.2. Diagnostic de l'hypercholestérolémie

Le diagnostic d'une hypercholestérolémie est effectuée par le dosage biologique lors d'une prise de sang, effectuée à jeun, du cholestérol total dont les valeurs usuelles sont 4,10-5,20 mmol/L chez un patient sans facteur de risque cardiovasculaire. Ce dosage est couplé à celui des LDL-cholestérol (< 4,10 mmol/L) et des HDL-cholestérol (> 1,0 mmol/L) [216].

2.2.2.2.3. TROD des hyperlipidémies à l'officine

2.2.2.2.3.1. Contexte juridique

Actuellement, aucune législation n'est en vigueur concernant l'utilisation des TROD dans le cadre des hyperlipidémies. Ce vide juridique peut être interprété comme une autorisation tacite de réalisation de ces tests par le pharmacien ainsi que par le patient lui-même.

2.2.2.2.3.2. Principe et caractéristiques

Les systèmes de lecture de la cholestérolémie se présentent comme les lecteurs de glycémie ; ils comprennent effectivement un analyseur et des bandelettes réactives. Ces tests d'orientation diagnostique permettent de doser en deux minutes différents éléments du sang notamment le cholestérol, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol ainsi que les triglycérides, à partir d'un faible volume d'échantillon de sang total. La méthode utilisée repose sur un principe de photométrie par réflexion. Ainsi, l'analyseur lit les changements de couleur qui se produisent sur la bandelette sur laquelle du sang a été déposé [217, 218]. Les tests existants sont présentés dans le tableau XVII.

Nom (fabricant)	Paramètres de mesure	Gamme analytique (mmol/L)	Prix
Accutrend Plus® (Roche Diagnostics)	Cholesterol total	3,88-7,76	£199
	Triglycérides	0,80-6,86	
	Glucose	-----	
	Lactate	-----	
CardioChek PA® (Polymer Technology Systems, Inc)	Cholesterol total,	2,59 - 10,36	£479
	HDL-cholestérol,	0,39 - 2,59	
	Triglycérides	0,56 - 5,65	
	Direct LDL	1,30 – 5,18	

Table XVII : Caractéristiques de TROD des hyperlipidémies [217].

Le test CardioChek ® est accrédité par le *Cholesterol Reference Method Laboratory Network* qui certifie la qualité de la mesure de ce test, pour le cholestérol total, le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol. Cette certification repose sur des référentiels qui sont standardisés le *Centers for Disease Control and Prevention* [219].

2.2.2.2.3.3. Limites

Les erreurs de résultats peuvent provenir d'une quantité insuffisante d'échantillon, d'une mauvaise calibration du test et d'une interaction avec la lumière environnante (photométrie de réflexion). Par ailleurs, l'échantillon doit être récolté avec une pipette contenant des anticoagulants, le test devant être effectivement réalisé rapidement pour éviter la coagulation du sang et donc engendrer des résultats erronés [220].

2.2.2.2.4. Dépistage des hyperlipidémies par des TROD à l'officine

L'augmentation de LDL-cholestérol est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires qui représentent la deuxième cause de décès en France et le coût du suivi de ces pathologies et de ses complications sont très élevés. Ainsi, le dépistage de la LDL-cholestérolémie devrait être une action essentielle de santé publique [221].

Autorisé aux Etats-Unis en autotest, la place du TROD des hypercholestérolémies en France n'est pas encore d'actualité. En effet, la fédération française de cardiologie estime que « l'intérêt de l'auto-mesure du cholestérol reste à démontrer et ses indications restent limitées à

un nombre très restreint de patients. Le dépistage des anomalies lipidiques est un des grands combats de la cardiologie dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires, mais cette lutte ne se fera pas par l'accès à l'auto-mesure du cholestérol, mais par des campagnes d'information relayées par le corps médical » [222]. Ainsi, la politique du Programme National Nutrition et Santé comprend une promotion de la santé notamment dans l'équilibre de l'alimentation de la population. Le pharmacien est déjà impliqué dans des mesures de prévention primaire et il pratique également un suivi et une éducation thérapeutique des patients sous antilipémiants dans le cadre d'une politique de prévention tertiaire.

Le rôle du pharmacien dans le dépistage peut être décrit dans les objectifs du Programme National Nutrition et Santé qui aspire à réduire de 5 % la LDL-cholestérolémie moyenne en 5 ans et à augmenter en 5 ans la proportion de patients atteints d'hypercholestérolémie traités et équilibrés. Cette action lui permettrait d'avoir une continuité dans tous les types de prévention ; la prise en charge du patient par le pharmacien serait ainsi cohérente. [195].

Les pouvoirs publics pourraient instaurer des campagnes de dépistage à l'officine, et ce, visant toute la population. Le pharmacien pourrait par le biais du TROD effectuer une mesure permettant d'évaluer la cholestérolémie du patient. Si celle-ci est élevée, il pourrait mettre en place un PPSPR et l'orienter vers son médecin traitant. Le patient pris en charge par le système de soins serait informé des risques de complications de son hyperlipidémie et donc plus sensible aux conseils des professionnels de santé quant à son régime alimentaire. Grâce à ce PPSPR, il rencontrera chez son médecin avec une fiche de conseils hygiéno-diététiques et une fiche de suivi précisant la traçabilité et le taux de l'hyperlipidémie évalué à l'officine. Sachant que la précocité du diagnostic éviterait une prise en charge thérapeutique importante et contraignante ainsi que les maladies cardiovasculaires, le dépistage officinal peut représenter un véritable impact en termes de prévention individuelle, mais également en économie de santé, c'est-à-dire pour la collectivité.

2.2.3. Médecine du voyage

La démocratisation des voyages et des expatriations à l'étranger notamment hors d'Europe ont augmenté de manière significative la demande de conseils auprès des professionnels de santé. Ces conseils reposent sur le triptyque classique vaccination-paludisme-hygiène en fonction du terrain et du type de voyageur.

Les voyageurs, quelles que soient leur destination et les conditions du voyage, sont fréquemment victimes de problèmes de santé. Le taux de voyageurs malades varie de 15 % à 70 % selon les études, en fonction du type de voyageurs, des destinations et des conditions de séjour. La diarrhée est toujours le plus fréquent des problèmes de santé en voyage, avec les affections des voies aériennes supérieures, les dermatoses et la fièvre [223].

En effet, chaque année plus de 4 millions de personnes en France s'envolent vers des zones à risque sanitaire élevé. Dans ces régions, le manque d'hygiène, la température ambiante et l'environnement sanitaire favorisent l'installation endémique ou l'apparition épidémique de certaines pathologies. Parmi ces dernières, les maladies vectorielles transmises par des insectes représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité. Ces pathologies sont surtout représentées par le paludisme et les arboviroses telles que la dengue [224].

Celles-ci bénéficiant d'une prophylaxie spécifique, le pharmacien d'officine détient une place de plaidoyer essentielle et privilégiée dans le conseil dans le cadre de la médecine du voyage. Au-delà des conseils relatifs à la chimioprophylaxie et aux recommandations hygiéno-diététiques, et avec la mise sur le marché de TROD performants pour ces pathologies, le pharmacien d'officine pourrait ajouter ces outils à la trousse à pharmacie du voyageur.

2.2.3.1. Orientation diagnostique du paludisme

L'OMS estime que la moitié de la population mondiale est exposée au risque de paludisme, que 225 millions de personnes ont développé des accès cliniques en 2009 dont 78 % en Afrique et que près de 781 000 en sont décédées dont 91 % en Afrique. Le paludisme reste endémique dans une centaine de pays et même si le diagnostic parasitologique se développe, la plupart des cas présumés ne sont pas encore confirmés correctement ce qui entraîne une surconsommation d'antipaludiques et un mauvais suivi de la maladie (figure 55) [225].

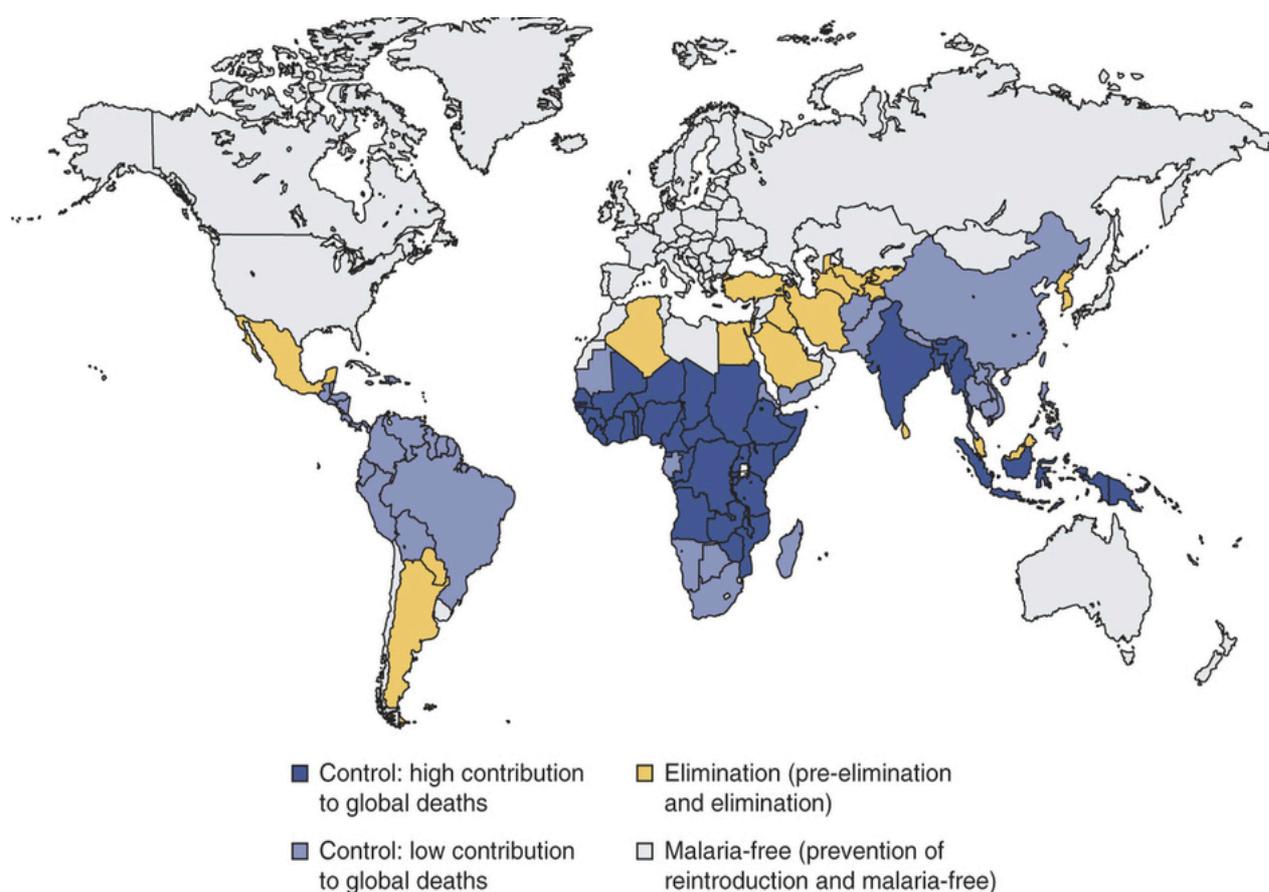


Figure 55 : Répartition mondiale du paludisme [226].

2.2.3.1.1. *Epidémiologie du paludisme d'importation*

Déclarés au Centre national de référence (CNR) du Paludisme par le réseau, le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 3 510 cas en 2012 pour l'ensemble de la France métropolitaine. Une diminution des cas d'environ 1,3 % par rapport à 2011 a été observée. Les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne pour 95,8 % des cas et sont dus à 88,0 % à l'espèce *Plasmodium falciparum* [223].

2.2.3.1.2. *Physiopathologie, prophylaxie et traitement*

2.2.3.1.2.1. *Agents pathogènes*

Le paludisme est transmis par la piqûre de moustiques femelles du genre Anophèle. Quatre espèces d'hématozoaires, toutes transmises par ce dernier peuvent infecter l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*.

2.2.3.1.2.1.1. *Plasmodium falciparum*

Dans les régions équatoriales, *Plasmodium falciparum* est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Plus de 90 % des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme. C'est l'espèce la plus fréquemment observée en France, responsable de plus de 80 % des paludismes d'importation. Aucune rechute tardive n'est observée [223, 227].

2.2.3.1.2.1.2. *Autres espèces*

Plasmodium vivax est très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie et est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement représentée par une fièvre tierce bénigne, c'est-à-dire due à un cycle érythrocytaire de 48 heures [223, 227].

Plasmodium ovale sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique. Il provoque également des fièvres tierces bénignes. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être atteindre 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer des rechutes tardives (5 ans) [223, 227].

Enfin, *Plasmodium malariae* est présent d'une manière beaucoup plus sporadique en Afrique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie [223, 227].

2.2.3.1.2.2. *Physiopathologie*

L'évolution de ces différentes espèces comprend un double cycle, asexué chez l'homme, sexué chez le moustique. Le cycle asexué ou schizogonie chez l'homme comprend une phase de développement dans les hépatocytes (schizogonie pré- ou exoérythrocytaire) sans

expression clinique et une phase de développement dans les érythrocytes (schizogonie érythrocytaire). Lors de cette dernière phase du cycle, des hémolyses sont engendrées par les parasites et qui sont responsables de la clinique [227].

2.2.3.1.2.1. Prophylaxie

2.2.3.1.2.1.1. Chimio prophylaxie

La chimio prophylaxie est instaurée en fonction des résistances à la chloroquine. Ainsi, les pays du groupe 1 constituent des zones sans chloroquinorésistance, et les pays du groupe 2 et 3 sont chloroquinorésistants, avec une prévalence élevée et multirésistance dans le groupe 3. La répartition de ces résistances est présentée dans le bulletin hebdomadaire de l'InVS [223]. En fonction de cette chloroquinorésistance une chimio prophylaxie est instaurée (table XVIII).

Table XVIII : Chimio prophylaxie en fonction de la chloroquinorésistance [223.]

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine Nivaquine® 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent	
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil Nivaquine® 100 mg/j et Paludrine® 200 mg/j ou Savarine® 1 cp*/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg Malarone® 1 cp/j Peut être envisagée si nécessaire.
Groupe 3	Méfloquine 250 mg Lariam® 1 cp/semaine À commencer 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et dans les 3 semaines qui suivent le retour	
	Doxycycline Doxypalu®, 100 mg/j ou Granudoxy®Gé 100 mg/j Doxy® 100Gé 100 mg/j À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
*Cp=comprimé.		

Cette chimiorésistance est attestée pour *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. vivax*. Chez *P.falciparum*, la résistance a été observée vis-à-vis de presque tous les antipaludéens actuellement utilisés (amodiaquine, chloroquine, méfloquine, quinine et sulfadoxine-pyriméthamine) et plus récemment, vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine. Sa répartition

géographique et sa vitesse de propagation présentent des variations très importantes. *P. vivax* est devenu rapidement résistant à la sulfadoxine-pyriméthamine dans de nombreuses régions, la résistance à la chloroquine étant en grande partie confinée à l'Indonésie, à la Papouasie-Nouvelle-Guinée, au Timor-Leste et à d'autres régions de l'Océanie. Il est également fait état d'une résistance au Brésil et au Pérou, *P. vivax* restant cependant sensible à la chloroquine dans la majeure partie de l'Asie du Sud-Est, sur le sous-continent indien, dans la péninsule coréenne, au Moyen-Orient, dans le nord-est de l'Afrique et dans la majeure partie de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud [228].

2.2.3.1.2.1.2. Prophylaxie

La protection contre les piqûres de moustiques constitue la première grande recommandation. Elle permet de prévenir également d'autres infections ayant le même mode de transmission, en particulier la dengue, très répandue sous les tropiques. Les anophèles piquent habituellement entre le coucher et le lever du soleil. Les habitants ou voyageurs de zone impaludée doivent porter des vêtements longs, notamment le soir, imprégnés d'insecticide : les vêtements ainsi que les toiles de tente peuvent être imprégnés par pulvérisation ou par trempage. L'application d'un produit répulsif sur les parties découvertes du corps est également recommandée: celle-ci doit s'effectuer dès le coucher du soleil sur toutes les parties découvertes du corps, visage compris, ainsi que sur les parties pouvant se trouver découvertes à l'occasion de mouvements. Enfin, l'usage d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide (deltaméthrine ou perméthrine) assure la meilleure protection contre les piqûres de moustiques nocturnes [223].

2.2.3.1.2.2. Traitement curatif lors d'un voyage

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre. Il doit toujours être l'application de la prescription d'un médecin, consulté avant le départ. La possession d'un médicament destiné à un traitement dit « de réserve » en zone d'endémie palustre peut se justifier lors d'un séjour de plus d'une semaine avec déplacements en zone très isolée, mais aussi dans des circonstances qui incitent, après avis d'un médecin référent, à ne plus poursuivre la chimioprophylaxie antipaludique, telles que les voyages fréquents et répétés ou après six mois d'expatriation. Les molécules utilisables pour ce traitement de réserve sont les associations atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantrine ou dihydroartémisinine-pipéraquine. Si le voyageur est amené à prendre de lui-même un tel traitement, il doit être informé de la nécessité de consulter, de

toute façon, un médecin dès que possible. L'halofantrine ne doit pas être prescrite dans le cadre de l'auto-traitement par le voyageur d'une fièvre suspectée de cause palustre, en raison de sa cardiotoxicité potentielle [223].

2.2.3.1.3. *Diagnostic*

Une prise en charge efficace de la maladie requiert que le bon diagnostic soit posé sans délai. Le diagnostic repose sur la suspicion clinique d'un paludisme et la recherche des hématozoaires dans le sang (diagnostic parasitologique ou de confirmation). Une grande sensibilité du diagnostic est particulièrement importante dans les zones d'endémie pour les groupes de population les plus vulnérables tels que les jeunes enfants et les sujets non immunisés, chez lesquels la maladie peut rapidement s'avérer mortelle, alors qu'une spécificité élevée permet de réduire les traitements antipalustres inutiles et d'améliorer le diagnostic différentiel des autres affections fébriles dans toutes les situations. Un diagnostic de très bonne qualité est donc important en toutes circonstances [225].

2.2.3.1.3.1. *Diagnostic clinique*

La symptomatologie du paludisme n'est pas spécifique. Lorsqu'il y a suspicion de paludisme d'un point de vue clinique, c'est la plupart du temps à cause d'une fièvre ou d'antécédents de fièvre. Un diagnostic posé uniquement sur la base de signes cliniques est d'une très faible spécificité et conduit à des excès thérapeutiques. Il faut toujours évoquer la possibilité d'une autre étiologie en présence de fièvre et bien réfléchir à la nécessité éventuelle d'un autre traitement ou d'un traitement complémentaire. Les recommandations de l'OMS relatives au diagnostic clinique ou à une suspicion de paludisme simple dans différentes situations épidémiologiques sont les suivantes. En effet, dans un contexte caractérisé par un faible risque palustre, le diagnostic clinique d'un cas de paludisme simple doit être basé sur la possibilité d'exposition à l'infestation et sur une notion de fièvre au cours des trois jours précédents sans autres signes de maladie grave. D'autre part, dans un contexte caractérisé par un risque palustre élevé, le diagnostic clinique doit être basé sur une notion de fièvre au cours des dernières 24 heures ou sur la présence d'une anémie, pour laquelle une pâleur palmaire semble être le signe le plus fiable chez le jeune enfant. Dans toutes les situations, toute suspicion de paludisme basée sur des signes cliniques devrait être confirmée par un diagnostic parasitologique. Toutefois, lorsqu'il n'est pas possible de procéder à un diagnostic parasitologique, la décision d'administrer un traitement antipalustre doit être prise en fonction de la probabilité préalable qu'il s'agisse d'un paludisme. Il faut toujours bien réfléchir aux

autres causes possibles de fièvre et à la nécessité éventuelle d'opter pour une autre thérapeutique [225].

2.2.3.1.3.2. Diagnostics parasitologique et biologique

Les deux méthodes habituellement utilisées pour le diagnostic parasitologique (goutte épaisse et frottis sanguin) sont l'examen au microscope optique et le test rapides d'orientation diagnostique rapide. Les TROD permettent de mettre en évidence les antigènes ou les enzymes spécifiques des parasites, et certains permettent même d'en distinguer les différentes espèces. Le déploiement des examens au microscope optique et des tests de diagnostic rapide doit s'accompagner de la mise en place d'un système d'assurance de la qualité. Le traitement antipalustre doit être réservé aux cas positifs pour ces tests, les cas négatifs devant faire l'objet d'un nouveau bilan à la recherche d'autres causes courantes de fièvre. Pour que le diagnostic parasitologique soit vraiment utile, il faut absolument que le personnel soignant prenne le malade en charge en s'en tenant aux résultats, sauf si la gravité de la maladie justifie l'administration d'antipaludéens à des patients dont les tests seraient négatifs, du fait qu'il y a tout de même un petit risque de faux négatifs. Dans le cas d'un diagnostic parasitologique par examen microscopique, le risque d'un faux négatif est plus important si le malade a été récemment traité par un dérivé de l'artémisinine. Les résultats du diagnostic parasitologique doivent être disponibles peu après que le malade est venu consulter (en moins de deux heures) [225].

Pour le diagnostic d'un paludisme grave, l'examen microscopique est préférable. En effet, il permet non seulement de poser le diagnostic, mais chez un sujet gravement malade, il offre également la possibilité d'évaluer d'autres paramètres importants. Lorsque le paludisme a été confirmé par un TROD, on peut commencer le traitement sans délai, mais l'examen microscopique est tout de même recommandé dans la mesure du possible afin de permettre une meilleure prise en charge générale du malade [225].

2.2.3.1.4. TROD dans le cadre du paludisme

Depuis le début de l'année 2010, l'OMS a recommandé une confirmation parasitologique rapide par un examen microscopique ou par un TROD, moins de 2 heures après l'arrivée en consultation, avant tout traitement, dans tous les cas suspects de paludisme. Un traitement basé uniquement sur une suspicion clinique ne devrait être envisagé que si le diagnostic parasitologique est impossible [228]. Une initiative confirme la ferme volonté de l'OMS à renforcer l'accessibilité universelle aux TROD en 2011 [229]. Les TROD peuvent être utilisés

dans les endroits où l'accessibilité à des examens de laboratoire est impossible, et directement à l'endroit où le patient est pris en charge. La disponibilité actuelle d'un outil facile à utiliser, le TROD, constitue un nouvel élan dans la marche vers l'éradication du paludisme.

2.2.3.1.4.1. Principe

Le TROD du paludisme est un test immunochromatographique détectant la présence des antigènes spécifiques de *Plasmodium sp* dans le sang en 10 à 15 mn. Il se présente sous la forme d'une cassette en plastique ou d'une carte. Les TROD disponibles actuellement utilisent du sang ou du plasma, mais des études prometteuses ont rapporté la possibilité de détecter l'Ag HRP2 dans la salive [230].

Ils détectent actuellement 3 types d'antigènes spécifiques de *Plasmodium sp* tels que l'*histidine-rich protein 2* (HRP2), antigène spécifique de *P. falciparum* qui peut persister dans l'organisme jusqu'à la troisième semaine après la guérison du paludisme. Ils détectent également le *plasmodium lactate deshydrogenase* (pLDH), un antigène pan-spécifique des 5 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) qui disparaît rapidement après le traitement [231]. Ils peuvent également mettre en évidence l'aldolase qui est un antigène pan-spécifique des 4 espèces plasmodiales. Il disparaît également rapidement après le traitement [232]. Plusieurs types de TROD existent en fonction du nombre d'antigènes spécifiques de *Plasmodium sp* qu'ils détectent. Un test détecte soit un seul type d'antigène, soit plusieurs (Combo) [233]. Enfin, les étapes de réalisation d'un test consistent successivement à piquer le doigt, en essuyer la première goutte de sang et déposer la seconde dans le pad échantillon.

2.2.3.1.4.2. Performances

L'OMS recommande les TROD détectant *P. falciparum* ayant un score de dépistage supérieur à 75 % pour une densité parasitaire faible dans un pays à forte transmission de paludisme [24]. Les résultats d'une méta-analyse de 74 études ont montré la sensibilité et la spécificité des TROD (tableau XIX) [233]. La sensibilité des TROD recommandée par l'OMS est supérieure ou égale à 95 % pour une densité parasitaire supérieure ou égale à 100 plasmodies/ μ L pour *P. falciparum* [234].

Nombre d'antigènes plasmodiaux détectés	Sensibilité (IC : 95 %)	Spécificité (IC : 95 %)
1	94,8 % (93,1 % - 96,1 %)	95,2 % (93,2 % - 96,7 %)
2	96,0 % (94,0 % - 97,3 %)	95,3 % (87,3 % - 98,3 %)
3	99,5 % (71,0 % - 100 %)	90,6 % (80,5 % - 95,7 %)
4	91,5 % (95,1 % - 99,3 %)	98,7 % (96,9% - 99,5%)
5	98,4 % (95,1 % - 99,5 %)	97,5 % (93,5 % - 99,1%)

Table XIX : Résultats d'une méta-analyse sur la sensibilité et la spécificité des TROD du paludisme [233].

2.2.3.1.4.2.1. Avantages et inconvénients

L'examen microscopique reste la référence pour le diagnostic du paludisme. En effet, la densité parasitaire ne peut pas être quantifiée par les TROD, toutes les espèces plasmodiales ne peuvent pas être différenciées. De plus, Les TROD ne permettent pas de distinguer les stades parasitaires. Enfin, les TROD ne permettent pas de suivre la guérison du paludisme.

Néanmoins, ces TROD sont faciles à réaliser. Leurs performances sont très bonnes tant en termes de spécificité que de sensibilité. Enfin, leur coût est faible : moins de 5 euros [235].

2.2.3.1.4.3. TROD du paludisme à la pharmacie d'officine

Les tests de diagnostic rapide disponibles sur le marché ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic, plusieurs études ayant montré que la majorité des voyageurs ne sont pas en mesure de réaliser correctement ces tests ou d'en interpréter les résultats [223]. Si leur utilisation en était correcte, des prises inutiles seraient évidemment évitées et donc la iatrogénèse potentiellement diminuée. C'est ici que le pharmacien pourrait intervenir, il pourrait effectivement éduquer le patient à effectuer correctement le test. Par ailleurs, cette bonne utilisation pourrait avoir un impact en termes de santé publique en plus de l'impact individuel.

En effet, une étude rétrospective a été effectuée en 2002 d'après les données de la Banque nationale française de Pharmacovigilance. Les médicaments curatifs antipaludiques évalués étaient la chloroquine seule (Nivaquine®) ou associée au proguanil (Savarine®), la méfloquine (Lariam®), l'halofantrine (Halfan®), la quinine (Quinimax®, Quinoforme®) et d'autres spécialités à base de quinine telles que l'association sulfadoxine-pyriméthamine

(Fansidar®), proguanil-atovaquone (Malarone®) et amodiaquine (Flavoquine®). Dans cette étude, 1040 effets indésirables correspondant à 508 observations ont été notifiés. Dans l'échelle d'imputabilité à 5 niveaux allant de I0 à I4, nous avons trouvé une imputabilité I1 dans 69 % des cas, I2 dans 24 % des cas et I3 dans 7 % des cas. Une seule observation d'atteinte cutanée sous quinine est imputée I4. Les effets indésirables sont classés comme graves dans 41,4 % des cas. Cependant, le pourcentage reste plus élevé pour le traitement curatif (64 %) que pour la prophylaxie (37,5 % et $p < 0,01$). Enfin, pour l'halofantrine et la quinine, les effets indésirables sont classés comme graves dans respectivement 76 % et 67 % des cas. L'évolution est favorable dans la majorité des cas (72,3 % en préventif et 81,6 % en curatif) [236]. Au total, les effets indésirables comptabilisés par traitement sont regroupés dans le tableau XX.

Table XX : Principaux effets indésirables rapportés par les antipaludiques [236].

Médicaments	Chloroquine	Chloroquine Proguanil	Méfloquine	Quinine	Halofantrine
Effets indésirables	Cutanés : 50 %	Cutanés : 28 %	Neurologiques : 35 %	Auditifs : 20 %	Cardiovasculaires : 26 %
	Hématologiques : 50 %	Neurologiques : 28 %	Gastrointestinaux : 35 %	Neurologiques : 20 %	Neurologiques : 20 %
	Gastrointestinaux : 17 %	Gastrointestinaux : 13 %	Etat général : 15 %	Cutanés : 13 %	Hépatiques : 13 %
	Etat général : 8 %	Etat général : 10 %	Psychiatrique : 12 %	Gastrointestinaux : 130 %	Rénaux : 8 %

Ces effets indésirables sont donc à prendre en considération. Le patient doit évidemment être mis en garde. Etant donné leur fréquence, un traitement curatif sans avis médical pendant le séjour doit rester exceptionnel, en évitant toute prise inutile. Une étude a rapporté que l'utilisation d'un TROD diminuait jusqu'à 75% la consommation d'antipaludique [237]. Ainsi, en diminuant cette consommation, l'apparition d'une résistance pourrait être retardée. Par ailleurs, un traitement correctement utilisé pourrait limiter les effets secondaires inutiles. Enfin, ces TROD pourraient avoir des impacts économiques individuels et nationaux conséquents [238].

Les raisons qui expliquent qu'ils ne sont pas recommandés sont une mauvaise utilisation ou interprétation du test. Le pharmacien, acteur de santé de premier recours, indiquant aux futurs

voyageurs les règles hygiéno-diététiques à suivre lors d'un séjour, délivrant des antipaludiques curatifs sont donc très impliqués dans la médecine du voyage. Leur rôle d'éducateur de santé dans le cadre des recommandations à suivre lors d'un séjour à l'étranger est reconnu. En tant que professionnel de dispositif médical, il pourrait également éduquer le voyageur à l'utilisation et à l'interprétation du test. Par ailleurs, tout comme aux Etats-Unis et l'accréditation *waived test*, les industriels pourraient également fabriquer des tests plus simples d'utilisation avec une notice explicitant clairement les différentes étapes à suivre. Enfin, un livret de conduite face à une fièvre à dans les pays étrangers devrait être remis au voyageur. Celui-ci pourrait contenir des explications supplémentaires aux situations fébriles avec des arbres décisionnels où les TROD pourraient intervenir. Sans oublier les DOM-TOM où le paludisme autochtone persiste, le pharmacien pourrait être en première ligne pour effectuer ce test et orienter le patient vers un médecin.

2.2.3.2. Orientation diagnostique de la dengue

Depuis une trentaine d'années, une extension importante de la répartition géographique et du nombre annuel de cas de dengue déclarés est observée. La dengue est une des maladies à transmission vectorielle qui progresse le plus rapidement dans le monde. Plusieurs facteurs y contribuent : l'accroissement démographique, l'extension des villes sans urbanisation, l'accroissement des échanges de biens et de personnes et les difficultés de la lutte antivectorielle [239]. La dengue est un problème de santé publique majeur qui concerne aujourd'hui tous les pays intertropicaux (figure 56).



Figure 56 : Répartition mondiale de la dengue en 2010 (d'après l'OMS)

Elle sévit dans les Caraïbes et sur le continent latino-américain, en Océanie, dans les Îles du Pacifique sud et de l'océan Indien, en Asie du Sud et du Sud-est. Peu de données sont disponibles pour les pays d'Afrique inter-tropicale. En bref, la distribution géographique de la dengue dans le monde se superpose à celle de son principal vecteur *Aedes aegypti* [240, 239].

2.2.3.2.1. *Epidémiologie de la dengue d'importation*

L'OMS estime que chaque année entre 50 et 100 millions d'individus sont infectés par le virus de la dengue. On estime également qu'environ 500 000 personnes sont hospitalisées annuellement pour une dengue sévère dont une large proportion d'enfants. Enfin, on estime à 25 000 environ le nombre de cas de dengue conduisant chaque année au décès, mais le taux de létalité réel pourrait être deux fois plus élevé [241].

Globalement, rappelons que la dengue est reconnue comme la deuxième cause de symptômes fébriles chez les personnes qui ont récemment voyagé après le paludisme [242]. Les cas importés sont surveillés en métropole depuis début 2006 pour la dengue à partir des résultats biologiques des principaux laboratoires (cas présentant une confirmation biologique obtenue sur un prélèvement effectué dans un laboratoire métropolitain). Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2007, 658 cas importés de dengue ont été identifiés à partir des données de laboratoire [239].

2.2.3.2.1.1. *Agents pathogènes*

Les virus de la dengue (DENV) appartiennent à la famille des Flaviviridae, genre *Flavivirus*. Ils appartiennent aux arbovirus pour *ARthropod-BORne VIRus*, c'est-à-dire qu'ils sont transmis à un hôte récepteur par un arthropode hématophage, principalement *Aedes aegypti* [241].

Quatre sérotypes distincts ont été apparentés du virus de la dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). L'infection par un sérotype entraîne une immunité durable contre celui-ci mais ne confère qu'une protection passagère et partielle contre les trois autres. D'une manière générale, le génome des flavivirus se compose à son extrémité 5 d'une région non traduite d'environ 100 nucléotides. L'acide ribonucléique (ARN) génomique ou ARN messager est directement infectieux et peut générer un cycle complet de réplication. Cette polyprotéine traduite va générer trois protéines de structure (C, prM/M et E) ainsi que sept protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) [243].

2.2.3.2.1.2. *Pathologie*

La dengue se présente sous des formes asymptomatiques, des formes bénignes d'évolution spontanément favorable en une dizaine de jours et dans une minorité des cas, des formes sévères de type hémorragique avec ou sans syndrome de choc pouvant entraîner la mort en l'absence de prise en charge médicale adaptée [243]. La physiopathologie en est méconnue. La figure 57 présente le cycle viral.

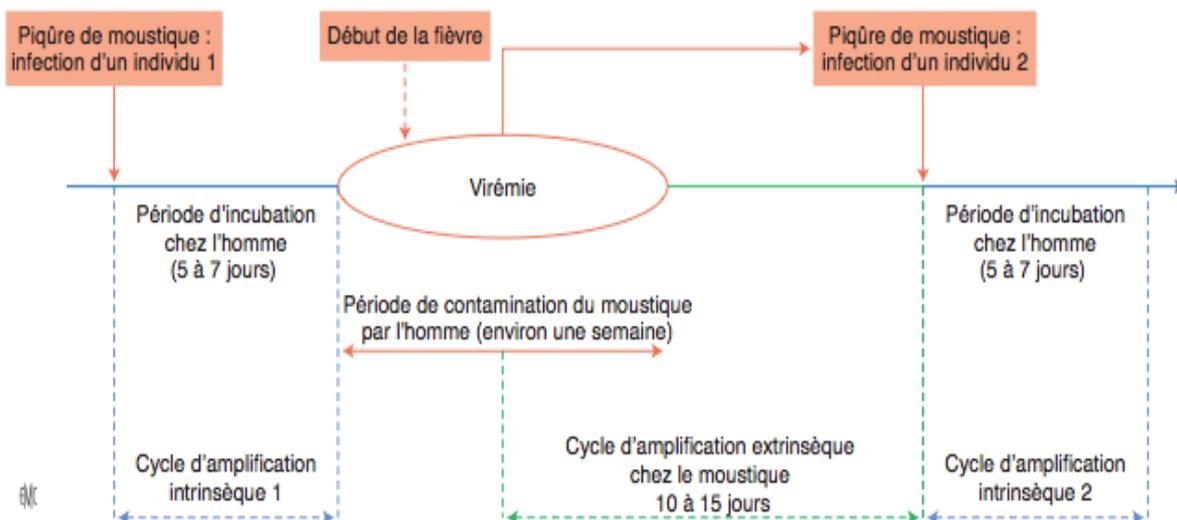


Figure 57 : Cycle du virus de la dengue chez l'homme et chez le moustique [243].

La fièvre dengue, plus communément appelée dengue « classique », après une incubation variant entre 3 et 14 jours se caractérise par un syndrome pseudo-grippal de début brutal associant généralement une forte fièvre supérieure à 38,5°C, des céphalées, des myalgies, des arthralgies et des douleurs rétro-orbitaires. Après les 2 à 4 premiers jours de maladie peuvent apparaître une éruption maculopapuleuse généralisée et un érythème du visage. Dans cette forme clinique non compliquée, un syndrome hémorragique mineur peut aussi être observé, caractérisé par un purpura pétéchial, ou encore un saignement cutané superficiel : purpura ecchymotique peu étendu, hématomes aux points de ponction, ou muqueux : saignements gingivaux ou encore hémorragies gastro-intestinales ou vaginales. D'autres symptômes sont fréquemment rapportés tels que des signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, sans défense ni contracture, ni syndrome occlusif, ou des anomalies biologiques : syndrome mononucléosique, thrombopénie, cytolyse hépatique modérée, cytolyse musculaire modérée, allongement isolé du temps de céphaline activée par présence d'un anticoagulant circulant, sans autre anomalie de l'hémostase. L'évolution de la maladie est spontanément résolutive avec un retour à l'apyrexie en moins d'une semaine. Une asthénie persistante peut être observée pendant la période de convalescence. Il n'existe pas de forme chronique ni de rechute de la maladie [243].

2.2.3.2.1.3. Diagnostic

Pour confirmer le diagnostic de la dengue chez des patients présentant ces signes cliniques, plusieurs examens de laboratoire existent : l'isolement et caractérisation du virus qui est la méthode de référence, la détection des IgM/IgG spécifiques, la RT-PCR (*Reverse*

Transcriptase – Polymerase Chain Reaction) et la détection de l'antigène Nonstructural 1 (NS1) [244]. Cet antigène NS1 est une protéine du virus de la dengue produite en excès et sécrétée lors de la réplication virale (figure 58).

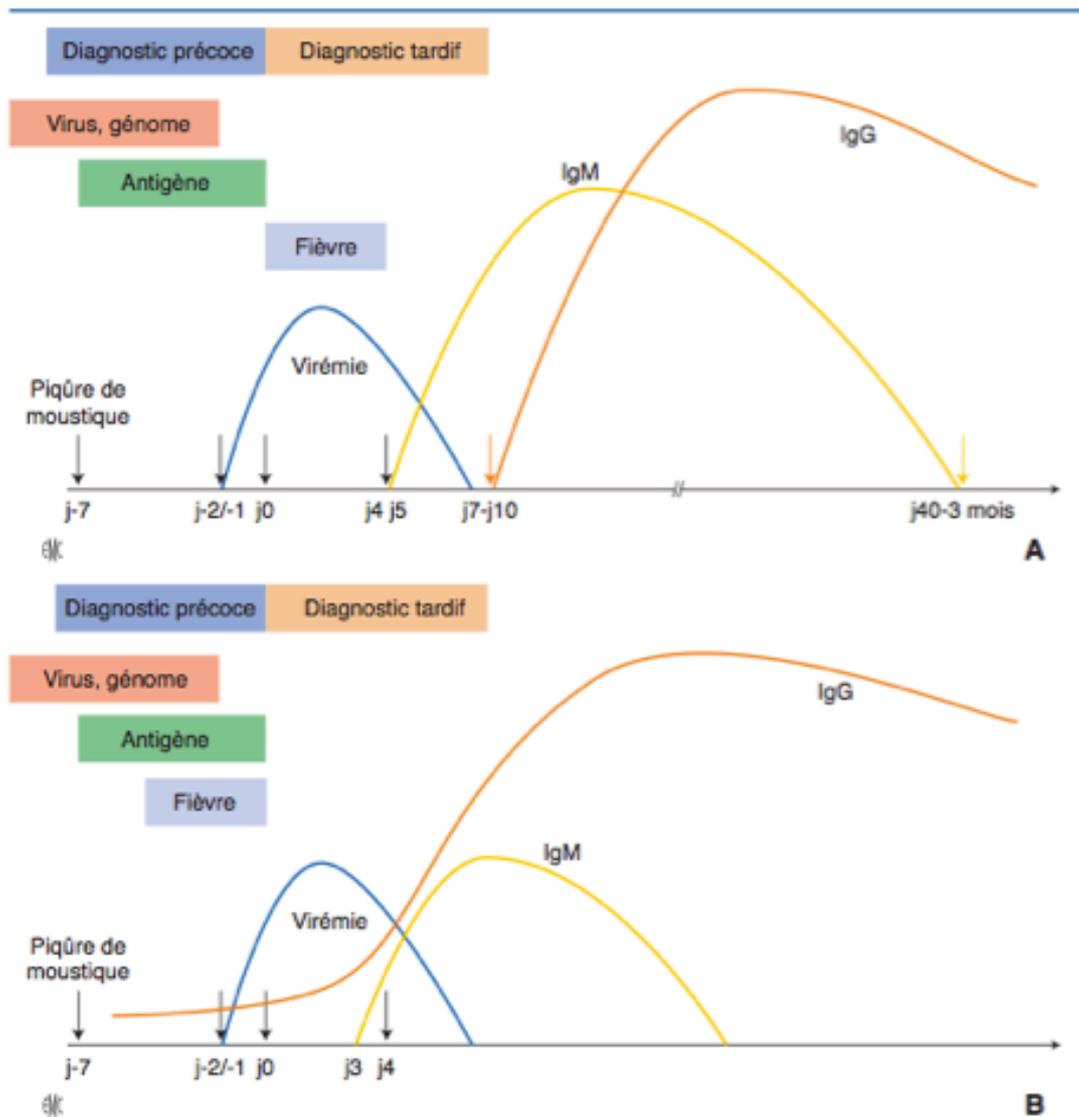


Figure 58 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG au cours d'une primo-infection (A) et d'une infection secondaire (B, sérotype hétérologue) par le virus de la dengue [243].

Elle est détectée dans le sang des patients atteints de dengue en phase précoce et principalement du premier au cinquième jour après l'apparition de la fièvre. La détection de cette protéine NS1 est donc utilisée pour le diagnostic de la dengue en phase précoce [245].

2.2.3.2.1.4. Prophylaxie et traitement

Il n'existe actuellement pas de vaccin, ni de traitement préventif contre l'infection de la dengue. La prévention individuelle repose donc essentiellement sur les moyens de protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs en sprays ou crèmes, serpentins, diffuseurs électriques, vêtements longs, moustiquaires). La protection des femmes enceintes et des très jeunes enfants doit être particulièrement renforcée. Le moustique vecteur pique la journée, essentiellement à l'extérieur des maisons, avec une activité plus importante en début de matinée et en fin de journée. Pendant la phase virémique de la maladie, le patient devra ainsi se protéger des piqûres de moustiques, afin d'éviter que ceux-ci s'infectent et puissent ainsi propager la maladie en piquant d'autres personnes dans l'entourage du malade, quelques jours plus tard (après la phase de multiplication du virus dans le moustique, dite phase extrinsèque) [246].

Par ailleurs, il n'existe à ce jour pas de traitement antiviral spécifique de la dengue. La prise en charge est donc avant tout symptomatique et repose sur un traitement antalgique à base de paracétamol et le repos. Il est également conseillé aux patients atteints de dengue de boire beaucoup. Il faut impérativement éviter la prise d'aspirine et d'anti-inflammatoire en raison des propriétés anticoagulantes de ces produits et des risques hémorragiques qui en découlent. On recherchera des signes d'alarme aux alentours du 4^e jour, après la défervescence thermique [246].

2.2.3.2.2. TROD dans le cadre de la dengue

Trois études totalisant 609 patients ont été analysées (tableau XXI) [247, 248, 249]. Celles-ci rapportent une spécificité excellente de 100 %. La sensibilité semble plus élevée lorsque la technique est réalisée pendant la phase précoce de la maladie, (de 58,4 à 80 %) par rapport à la phase tardive (de 36,4 à 61,8 %). Celle-ci semble plus élevée lorsque la détection de l'antigène NS1 est réalisée pendant la phase précoce (entre 0 et 5 jours de maladie) de la maladie (de 58,4 à 80 %). Aucune analyse statistique comparant les valeurs de sensibilité entre les phases précoce et tardive n'a été rapportée. Toutefois, pendant la phase précoce de la maladie, la sensibilité est variable [244].

Etude	Test(s) évalué(s) Nom/Fabricant	Nombre de jours de maladie	Sensibilité	Spécificité
Chaiyaratana 2009 [247]	NS1 Ah Strip/Biorad	Précoce : J-4 à J-1	58,4 %	100 %
		Tardif : J0 à J+2	36,4 %	
		Total	46,2 %	
Hang 2009 [248]	LFRT/Biorad	Précoce	72,8 %	100 %
Dussart 2008 [249]	NS1 Ag Strip/Biorad	Nombre de jours après l'apparition de la fièvre :		
		0-5 jours	80 %	100 %
		6-7 jours	61,8 %	
		Total	77,6 %	

Table XXI : Sensibilité et spécificité de la détection de l'antigène NS1 des TROD dans le cadre de la dengue [244].

Parmi les 9 études évaluant la performance la détection de l'antigène NS1 par techniques ELISA et par TROD, deux études ont étudié ces techniques sur la même population (n = 410). La spécificité de la technique ELISA varie de 97,9 % à 100 % et celle des TROD est de 100 % [244]. Le groupe de travail de la HAS a estimé que la détection de l'antigène NS1 (par ELISA ou par TROD) est indiquée dans le diagnostic précoce de la dengue, du premier au cinquième jour après l'apparition des signes cliniques. Il est capital de limiter dans le temps l'indication de cet examen car sa sensibilité est meilleure lorsqu'il est réalisé en phase précoce de la maladie par rapport à la phase tardive (à partir du sixième jour de maladie) [244, 250].

2.2.3.2.2.1. TROD à la pharmacie d'officine

Déjà utilisés en examens de routine au CHU de La Timone à Marseille, au CHU d'Avicenne à Paris ainsi qu'au CH de Polynésie française, les tests rapides possèdent d'ores et déjà une place dans la stratégie de diagnostic de la dengue [250].

Le rôle du pharmacien en tant qu'éducateur de santé dans le cadre des recommandations à suivre lors d'un séjour à l'étranger est reconnu. En tant que professionnel de dispositif médical, il pourrait également éduquer le voyageur à l'utilisation et à l'interprétation du test notamment en expliquant que le test doit s'effectuer dès l'apparition des premiers symptômes. Cette orientation diagnostique permettrait au voyageur de se rapprocher d'un établissement de santé afin d'être pris en charge.

Sans oublier les DOM-TOM où la dengue autochtone persiste, le pharmacien pourrait être en première ligne pour effectuer ce test et orienter le patient vers un médecin.

2.3. Utilisation des tests rapides dans le cadre de la prévention tertiaire

2.3.1. Théranostic et terminologie

La médecine et l'éducation thérapeutique personnalisées ont engendré un nouveau concept, le théranostic, qui devient l'enjeu de la médecine de demain. Au-delà du diagnostic d'une pathologie, il a pour vocation de donner les moyens aux cliniciens d'instaurer un traitement personnalisé, en contrôlant son efficacité et en anticipant ses échappements thérapeutiques et ses effets indésirables parfois graves et ce, par mesure d'un biomarqueur. Celui-ci est défini par le *National Institute of Health* comme « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » [251]. Ce concept n'est cependant pas nouveau : la détermination de la glycémie dans le suivi du diabète ou de l'INR dans le suivi des AVK sont autant de biomarqueurs ancrés dans l'attirail de suivi thérapeutique. Issue de cette notion, le théranostic a été créé, s'intéressant à une catégorie spécifique des biomarqueurs : les biomarqueurs compagnons [d'une thérapie]. En outre, le théranostic est l'association d'une thérapeutique et d'un test de diagnostic, ou « test compagnon », qui mesure un biomarqueur compagnon.

Dans cette partie, étant donné que leur usage est à but d'orientation, les tests compagnons seront nommés « tests rapides d'orientation théranostique » ou « TROT ».

2.3.2. Intérêt des TROT à l'officine

Depuis la loi HPST, le pharmacien intervient comme un acteur de prévention tertiaire avec ses nouvelles missions d'éducation et de suivi thérapeutique et de renouvellement d'ordonnances dans les pathologies chroniques.

L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient où l'équipe éducative est pluridisciplinaire. Le pharmacien est un des professionnels de santé participant à la prise en charge globale des patients en étant le spécialiste du médicament. Il veillera à l'optimisation des traitements des patients en améliorant l'observance, la posologie, la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutiques, à l'évaluation clinique et/ou économique des stratégies thérapeutiques tout en communiquant avec les autres professionnels de santé. De plus, il peut renouveler des ordonnances dans le cadre de pathologies chroniques [2].

Il a également un rôle de prévention de la iatrogénèse médicamenteuse qui est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi et donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et aux recommandations. La loi n°2004-806 du 9 août 2004 a pour objectif de réduire la fréquence des événements iatrogènes médicamenteux évitables en ambulatoire et à l'hôpital [252]

L'étude prospective « Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque » (EMIR) a été menée en 2007 par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Son objectif était de disposer de données de l'incidence des hospitalisations imputées à la iatrogénèse médicamenteuse, 2 692 malades étant inclus dans 63 services différents. Les résultats ont rapporté 97 cas d'effets indésirables dont 70 % concernaient des effets indésirables proprement dits et 30 % des interactions médicamenteuses. Les affections vasculaires (dont les hémorragies) représentaient 20,6 % des cas, suivies des affections neurologiques (11,3 %), des atteintes gastro-intestinales (9,3 %) et des troubles généraux (9,3 %). De plus, les médicaments du système nerveux central étaient les plus fréquemment en cause (26 %) suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6 %) puis des antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8 %). Ainsi, on estime le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915, ce qui représente un taux d'incidence de 3,60 % [32].

Le rôle du pharmacien dans le maintien d'une bonne observance médicamenteuse est capital. Celle-ci se situe autour de 50 % en pratique courante, souvent plus basse pour le traitement de facteurs de risque asymptomatiques expliquant nombre d'échecs thérapeutiques. Ainsi, 50 % des diabétiques ne prennent pas correctement leurs antidiabétiques oraux et 50 % des patients interrompent un traitement par statines 6 mois après sa mise en route [253, 254]. Un essai a étudié la mortalité à un an, après un infarctus du myocarde chez 2 175 patients selon la prise d'un bêtabloquant ou d'un placebo. Globalement les bons observants présentaient une mortalité deux fois moindre que les mauvais observants, qu'ils soient sous propranolol ou sous placebo. De plus, une observance de 20 % ou moins a été observée lors de ré-hospitalisation pour un deuxième infarctus [255].

Cette éducation thérapeutique doit utiliser des moyens techniques afin que le patient se responsabilise et comprenne l'importance de l'observance et du suivi. Les carnets de suivi et les fiches de conseils représentent un excellent support où le patient s'implique en y inscrivant les doses prises et les résultats de ses examens biologiques par exemple. A chaque

renouvellement d'ordonnance, le pharmacien effectue un bilan de médication avec le patient et l'interroge sur ses habitudes de prise.

Avec l'utilisation d'un test mesurant un biomarqueur, indicateur du processus thérapeutique, le pharmacien va impliquer directement le patient. Ainsi, l'utilisation des TROT dans l'éducation thérapeutique permettra d'impacter davantage le patient en le réimpliquant dans son traitement par un bilan biologique concret. Par ailleurs, lors d'un renouvellement d'ordonnance, le pharmacien pourra effectuer un point thérapeutique utilisant un TROT pour savoir si le traitement est toujours optimisé. Enfin, dans le cas où les TROT révèlent une sous-efficacité ou une toxicité du traitement, le pharmacien orientera le patient vers son médecin généraliste afin qu'il reconsidère son traitement. Pour ce faire, un protocole de PPSPR doit être mis en place entre les différentes professions. Deux TROT seront proposés dans cette partie : celui de suivi des AVK et celui du diabète.

2.3.3. Suivi des AVK à l'officine

2.3.3.1. Epidémiologie de l'iatrogénèse imputée aux AVK

Les traitements AVK représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène. Ce risque de complications ne cesse de croître puisque les AVK concernent de plus en plus de patients. Les enquêtes « Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins » (ENEIS) ont mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK constituent la première classe pharmacologique, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves avec 37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament [256]. De plus, l'étude EMIR de 2007 a montré que les AVK ont un des plus forts taux d'incidence des hospitalisations iatrogènes : 0,45 % en 2007, ce qui représente 12,3 % des hospitalisations imputables à leurs effets indésirables [33].

De plus, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède jamais plus de 65 %, même dans les études randomisées les plus récentes. En d'autres termes, pendant près de 40 % du temps passé sous traitement, le patient est soit trop anticoagulé, courant alors un risque hémorragique, soit pas assez anticoagulé et présentant un risque thrombotique. Le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK est estimé entre 5000 et 6000 par an. Les manifestations hémorragiques représentant ainsi la complication la plus fréquente du traitement [257].

Enfin, d'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles, il est observé que le nombre de boîtes et de doses administrées a doublé entre 1996 et 2007. On peut alors estimer à environ 900 000 le nombre de patients sous AVK, soit environ 1% de la population [33].

2.3.3.2. Traitements par AVK

Trois anti-vitamine K sont commercialisés en France : l'acénocoumarol (Sintrom®, 4 mg ; Minisintrom®, 1 mg), la fluindione (Previscan®, 20 mg) et la warfarine (Coumadine®, 2mg et 5mg) [31].

Leurs indications sont les suivantes :

- prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires ;

- prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine ;
- traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine [257].

Les principaux risques iatrogènes sont les surdosages engendrant des hémorragies qui doivent être suspectées en cas de pâleur inhabituelle, baisse tensionnelle, essoufflement anormal voire gingivorrhagie, hémorragie conjonctivale, épistaxis, hématurie ménorragie, hématomes, hématomèse et méléna. A l'inverse, un sous-dosage entraînera des thromboses.

Enfin, une insuffisance hépatique sévère, la prise d'acide acétylsalicylique à forte dose, de miconazole par voie générale ou en gel buccal, d'Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdiens (AINS) pyrazolés et de millepertuis représentent des contre-indications absolues des AVK [257].

Le biomarqueur de surveillance des AVK est l'*International Normalized Ratio* (INR). Celui-ci est normalement inférieur ou égal à 1,2 chez un sujet normal. Lors d'un traitement AVK, l'INR doit être compris entre 2 et 3. En deçà, un risque de thrombose est présent du fait d'une anticoagulation insuffisante et au-delà les risques d'hémorragies augmentent.

Avant initialisation du traitement, un dépistage des troubles de l'hémostase est recommandé. Le premier contrôle doit s'effectuer après la troisième prise d'AVK afin de dépister une hypersensibilité individuelle, un INR supérieur à 2 annonçant un surdosage. Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués une à deux fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. Enfin, après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après la modification et les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation [257].

2.3.3.3. Contexte juridique

L'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 concrétise la première mission d'accompagnement par les pharmaciens d'officine prévue dans la convention pharmaceutique conformément à la loi HPST. Ainsi, le pharmacien pourra suivre les patients traités par AVK à raison de deux entretiens pharmaceutiques dans une période d'un an [Arrêté du 24 juin 2013].

Par ailleurs, un PPSPR a été élaboré (annexe 9) avec la HAS afin :

- d'améliorer la gestion quotidienne d'un traitement par AVK par l'implication de tous les professionnels de santé et du patient ou de son référent ;
- de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK ;
- de responsabiliser autant que possible le patient ;
- de disposer d'un support simple partagé par tous, rempli par le patient et les professionnels de santé ;
- d'éviter au patient les oublis de contrôles sanguins et autres examens complémentaires et de disposer des résultats datés du suivi régulier [258].

2.3.3.4. Théranostic des AVK à l'officine à l'aide d'un TROT

En 2010, avec environ 900 000 patients traités et plus de 13 807 000 boîtes vendues, le pharmacien effectuera inévitablement une éducation thérapeutique auprès de patients traités par AVK [33, 257]. Il est donc le premier rempart de l'efficacité et des premiers signes de surdosage ou de sous-dosage des AVK.

Le bon usage des AVK dépend également du patient lui-même, qui doit connaître la raison pour laquelle ce traitement lui a été prescrit, son International Normalized Ratio (INR) cible, les principes d'équilibre du traitement, les risques hémorragiques et thrombotiques liés au traitement et les signes annonciateurs d'un surdosage.

2.3.3.4.1. Contexte juridique

Actuellement, aucune législation n'est en vigueur concernant l'utilisation des TROT de l'INR dans le cadre de suivi des AVK. Ce vide juridique peut être interprété comme une autorisation tacite de réalisation de ces tests par le pharmacien.

Néanmoins, l'HAS s'est prononcée quant aux autotests et ne recommande pas la prise en charge de ces dispositifs par l'assurance maladie dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK. Elle précise également que « son objectif est d'impliquer le patient dans la gestion de son traitement, de favoriser la coordination entre les professionnels et d'améliorer les pratiques professionnelles. Elle permettra notamment d'éduquer les malades utilisant les AVK » [259].

2.3.3.4.2. TROT : principe et caractéristiques

Les systèmes de lecture de l'INR se présentent comme des lecteurs de glycémie. Ils comprennent effectivement un analyseur et des bandelettes réactives. Ces tests permettent de

mesurer l'INR en deux minutes à partir d'un faible volume d'échantillon de sang total. Les méthodes utilisées reposent sur des principes d'électrochimie, de turbidodensitométrie ou de photométrie par réflexion. Les différents tests sont présentés dans le tableau XXII.

Nom (fabricant)	Principe	Reproductibilité	
		Régression linéaire/référentiel	Prix
CoaguChek XS® (Roche Diagnostics)	Electrochimie	<4,5 % 0,93–1,04	£399
Protime 3® (ITC)	Détection optique du caillot	13,3 % 0,93–1,04	£884
SmartCheck INR (Unipath Ltd)	Electro-mécanique	10,9 % 0,9–0,97	£350

Table XXII : Caractéristiques des TROT de l'INR [260].

On observe que la régression linéaire tend vers 1, ce qui est un bon prédicteur, les détections effectuées avec ces tests sont proches des détections des méthodes de référence. Par ailleurs, des études récentes effectuées sur 5 ans ont montré une réduction significative des évènements thromboemboliques chez des patients qui autosurveillaient leur INR.

2.3.3.4.3. *Limites*

Le premier inconvénient de taille est représenté par le prix onéreux de ces TROT. Concernant les caractéristiques techniques, des interactions sont à prévoir mais n'ont pas d'effets significatifs sur les performances de ces tests et notamment la bilirubine, l'hémolyse, les triglycérides, les concentrations d'héparine non fractionnées, une baisse d'hématocrite.

2.3.4. Suivi du diabète

L'épidémiologie, la pathologie, le diagnostic, le cadre réglementaire et les caractéristiques des TROD ont été développés dans la partie de dépistage du diabète. Nous nous concentrerons ici sur l'éducation thérapeutique du patient et sur le suivi de sa glycémie afin que sa prise en charge soit efficiente, que son traitement soit le plus efficace possible et que le renouvellement de l'ordonnance autorisé par loi HPST soit optimal.

2.3.4.1. Iatrogénèse des antidiabétiques

En France, une seule étude rétrospective a été réalisée sur la problématique des hypoglycémies, mais elle date de 1995 et ne scinde pas les hypoglycémies iatrogènes des hypoglycémies inhérentes à d'autres causes. Il a été estimé à 40 000 le nombre d'épisodes hypoglycémiques en France en 1992 avec un taux d'incidence annuel compris de 2,7 à 3,3 % pour les hypoglycémies à prise en charge ambulatoire. De plus, l'incidence des hypoglycémies nécessitant une hospitalisation a été estimée entre 0,7 et 0,9 % par patient et par an avec un séjour de 5,7 jours et un taux de décès de 1,9 % lors de cette hospitalisation [261]. Depuis cette période, un manque de données a été remarqué ce qui rend préjudiciable l'appréhension du nombre d'hypoglycémies iatrogènes chez le diabétique de type 2 [262]. Seule une étude régionale a été effectuée visant à calculer l'incidence des hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 2 sur le bassin grenoblois en 2010. Cette dernière a été extrapolée statistiquement et a été confrontée aux résultats précédents, ce qui a permis une appréciation modérée des hypoglycémies iatrogènes imputables aux traitements anti-diabétiques actuels. Cette étude a relevé 105 événements hypoglycémiques sévères iatrogènes qui ont nécessité une prise en charge médicale parmi les 22 080 patients diabétiques que compte le bassin grenoblois. Le taux d'incidence calculé correspondait donc à 476 événements pour 100 000 patients diabétique de type 2 par an, soit 0,48 % par patient et par an. Cette diminution de l'incidence pourrait potentiellement être expliquée par des progrès médicaux et le développement d'une prise en charge pluri-professionnelle coordonnée [263].

L'insulinothérapie reste le schéma le plus pourvoyeur d'hypoglycémies sévères même si elle reste moins prescrite chez les patients DT2 par rapport aux sulfamides hypoglycémisants. Dans cette classe, le gliclazide et le glibenclamide sont les deux molécules les plus impliquées dans les hypoglycémies iatrogènes [264]. La principale cause circonstancielle de survenue de ces événements est définie par le Collège des Enseignant d'Endocrinologie, du Diabète et des Maladies Métaboliques. Les erreurs d'adaptation des doses d'insuline ou d'anti-diabétiques

oraux par les patients en regard des apports glucidiques, la confusion dans la prise du traitement et la dénutrition/l'absence de repas constituent autant de situations engendrant des évènements iatrogènes [264].

Enfin, les dépenses annuelles de santé, liées au diabète de type 1 et 2, représentent 12,9 milliards d'euros. La France compte 2 208 000 patients diabétiques de type 2. Le coût moyen de prise en charge médicale d'une hypoglycémie sévère ayant été estimé à 23,7 € par patient diabétique (type 2) par an, le coût annuel des hypoglycémies nécessitant une prise en charge médicale pourrait atteindre 52 329 600 € par an [265].

2.3.4.2. Suivi et éducation thérapeutique d'un diabétique de type 2

2.3.4.2.1. *Stratégie thérapeutique de contrôle de la glycémie*

L'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* a démontré le rôle délétère de l'hyperglycémie et du bénéfice des traitements hypoglycémifiants. En effet, l'amélioration de l'équilibre glycémique permet de réduire le risque de survenue de la microangiopathie [266].

2.3.4.2.2. *Prise en charge hygiéno-diététique*

Le premier objectif de la stratégie de contrôle est la prise en charge hygiéno-diététique qui permet la correction des principales erreurs alimentaires qualitatives. La réduction des lipides saturés, des sucres simples et de la consommation d'alcool a effectivement un impact glycémique bénéfique. La mise en place d'un régime modérément hypocalorique est nécessaire sachant qu'un amaigrissement même limité apporte également un bénéfice glycémique très significatif. Enfin, le bénéfice de l'activité physique sur la gestion de la glycémie n'est plus à prouver [267].

2.3.4.2.3. *Thérapeutique antidiabétique*

Les traitements font appel en première intention à une monothérapie de metformine. Une stratégie thérapeutique en fonction de biomarqueurs doit être ensuite mise en place avant d'instaurer une bithérapie ou trithérapie à base d'insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémifiants et glinides), de glitazones, d'inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales et d'insulinothérapie du diabète de type 2 (annexe 10) [268].

2.3.4.2.4. *Objectif glycémique de la thérapeutique antidiabétique*

L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être

instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %. Par ailleurs, le diabète étant une pathologie évolutive, le traitement doit donc être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux [268]. Le diagnostic d'une hypoglycémie est généralement aisé dans le contexte du diabète traité par insuline, sulfonylurées ou glinides. Il repose sur la constatation de la triade de Whipple : signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse, et correction de ces symptômes lors de la normalisation de la glycémie. Enfin, une hypoglycémie se définit biologiquement par une glycémie à 0,6 g/L soit 3,30 mmol/L [264].

2.3.4.3. Autosurveillance de la glycémie

L'HAS recommande l'utilisation de l'autosurveillance glycémique les patients diabétiques de type 2 traités par insuline afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies. Elle décrit son utilité chez les patients diabétiques de type 2 traités par sulfamides ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies [268].

Ainsi, l'autosurveillance glycémique doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient. Lors de la délivrance d'un dispositif d'autosurveillance, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats. Les résultats recueillis serviront de support de discussion entre le patient et l'équipe soignante et notamment le pharmacien [268].

2.3.4.4. Suivi du diabétique de type 2 à l'officine

L'HAS reconnaît que la prévention des épisodes d'hypoglycémie iatrogène constitue un objectif thérapeutique important pour les diabétiques de type 2 traités par sulfamide hypoglycémiant ou par glinides ainsi que l'insulinothérapie. Ces risques doivent être bien connus des professionnels de santé et recherchés lorsqu'un patient reçoit ce type d'antidiabétiques. La prévention repose sur l'éducation des patients, l'utilisation de la dose minimum efficace, la majoration prudente et progressive des doses, la prise en compte des interactions médicamenteuses et des modifications alimentaires en s'appuyant sur TROT de la glycémie. L'éducation thérapeutique est un volet fondamental de la prise en charge de tout patient diabétique qui doit être instaurée dès la découverte du diabète par des professionnels médecins ou paramédicaux formés à cette activité [268].

Un patient recevant une prescription instaurant un traitement antidiabétique nécessitant une autosurveillance sera conseillé par le pharmacien. En plus des remarques concernant la prise en charge hygiénodiététique et les modalités ainsi que les effets propres au traitement, le

pharmacien éduquera le patient à l'automesure de sa glycémie et à l'utilisation des bandelettes, des autopiqueurs et du lecteur. La première étape est donc une étape d'éducation technique du TROT et d'intégration de ce test théranostic dans la stratégie thérapeutique pour le patient et par le patient.

Enfin, lors d'un renouvellement d'ordonnance, le pharmacien possède ce moyen technique non exploité de mesure permettant de compléter un bilan de médication. En fonction du résultat glycémique qui sera confronté à des symptômes cliniques (triade de Whipple), le pharmacien pourra orienter le patient vers le médecin pour un bilan de la HbA1C et une potentielle modification du traitement. Un PPSPR existe déjà dans le cadre du diabète est permet cette prise en charge pluridisciplinaire (annexe 7).

Une grande prudence est notamment recommandée lors de l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Chez tout diabétique recevant un sulfamide hypoglycémiant le risque hypoglycémique se situe principalement à distance des repas (notamment en fin de matinée, l'après-midi, parfois la nuit), quels que soient le nombre et les horaires de prise du sulfamide et quelle que soit la spécialité utilisée. L'éducation thérapeutique et l'utilisation de TROT dans ces populations à risque pourraient potentiellement réduire les événements d'hypoglycémie iatrogène [268].

DISCUSSION

Depuis ces dernières décennies, l'exercice officinal s'est éloigné de son objectif initial de distribution de médicaments, se concentrant sur une approche globale et convergeant vers le patient. Le pharmacien exerce désormais des soins pharmaceutiques où il devient prestataire de services, de conseils et d'informations en plus de fournir des produits thérapeutiques. Il acquiert ainsi de nouveaux rôles : dispensateur de soins, décideur, coordonnateur, communicant, enseignant et chercheur de soins pour le patient.

Déjà présent dans le marché des autotests, il prend tour à tour ces rôles afin de rendre le meilleur service de santé au patient. Avec l'arrêté du 11 juin 2013, les *doctor's tests* commencent à s'ouvrir à l'exercice officinal. Ces nouvelles missions réimpliquent le pharmacien dans sa mission de dispensation de médicaments, et d'acteur de santé publique avec ce moyen technique innovant sur lequel il pourra se baser pour apporter des conseils pharmaceutiques et de prévention au patient.

Néanmoins, la réglementation et la législation restent floues quant aux cadres et aux perspectives d'application de ces tests. De plus, les avantages en termes d'économie de santé, les rémunérations des pharmaciens et le remboursement de ces tests ne sont que très peu renseignés. Les questions techniques et l'organisation des locaux n'ont également pas été soulevées. Enfin, la place de coordonnateur de soins en coopération avec d'autres professionnels de santé et à l'écoute de son patient sont des points relativement peu développés lors des études pharmaceutiques et lors de la formation continue.

1. Aspects juridiques de l'utilisation des TROD

1.1. Monopole du diagnostic et des examens biologiques

Les médecins, de par leurs compétences scientifiques et cliniques, possèdent le monopole de l'établissement du diagnostic et du soin avec les articles L.4111-1 et L.4161-1 du Code de la Santé Publique. L'utilisation d'un test rapide dans un but de diagnostic doit donc relever de cette profession et est expressément interdit pour le pharmacien. Ces restrictions ne concernent pas l'hypothèse des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV) d'autocontrôle ou d'auto-surveillance puisque le patient établit lui-même un diagnostic et peut se faire accompagner par un pharmacien, dans ce cadre, sans autorisation particulière. Il existe donc une distinction entre DMDIV qui permet une aide à la décision et à l'orientation vers un médecin et un DMDIV qui permet une application décisionnaire immédiate et thérapeutique.

Cette distinction n'est pas réglementée. L'utilisation de tests à but d'orientation diagnostique par le pharmacien tombe donc dans un vide juridique.

Quant aux biologistes médicaux, du fait de leurs compétences scientifiques, ils possèdent le monopole des examens biologiques avec les articles L. 6211-7 et L. 6242-2 du Code de la Santé Publique. Néanmoins, les progrès technologiques des DMDIV conduisent à ce que leur délocalisation du laboratoire soit possible et que ces tests puissent être réalisés par des non-biologistes. D'ailleurs, l'ordonnance du 13 janvier 2010 en prend acte : « ne constituent pas un examen de biologie médicale un test, un recueil et un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate ». Ces techniques peuvent viser l'orientation diagnostique que ce soit dans le cadre du soin de premier recours ou d'auto-surveillance avec ou sans éducation thérapeutique. L'utilisation de tests à but d'orientation diagnostique serait donc autorisée par défaut au pharmacien.

En outre, les TROD ne sont pas définis comme des examens de biologie médicale et donc n'appartiennent pas au monopole des biologistes. De surcroît, les TROD utilisés comme autotests sont autorisés et l'accompagnement du patient par un pharmacien dans cette démarche est également autorisé. Ils n'appartiennent donc pas au monopole du médecin. Hormis les trois tests décrits dans l'arrêté du 11 juin 2013, l'utilisation de tests rapides dans le cadre d'une procédure d'orientation diagnostique par le pharmacien d'officine n'est donc pas explicitement encadrée d'un point de vue juridique.

1.2. Responsabilité du pharmacien d'officine

1.2.1. Responsabilité civile du pharmacien d'officine

Dans le cadre des missions qui lui incombent, le pharmacien d'officine est susceptible de voir sa responsabilité civile engagée, notamment pour tous les actes portant sur le médicament que ce soit sa dispensation ou les conseils qui l'entourent. Tout comme le médecin, il est effectivement tenu d'une obligation de moyens, c'est-à-dire qu'il doit mobiliser toutes les mesures humaines, intellectuelles ou techniques à sa disposition afin de participer à la guérison du patient. La responsabilité civile du pharmacien peut être engagée lorsqu'il a commis une faute dans l'exercice de son art, lorsque le patient a subi un préjudice réel, certain et évaluable et que ce préjudice est imputable à cette faute [269].

L'arrêté du 11 juin 2013 n'explique pas l'engagement de la responsabilité du pharmacien dans l'utilisation et l'interprétation de TROD, puisque ceux-ci ne sont pas inscrits dans l'exercice de son activité. Cette lacune juridique doit être comblée pour que ce professionnel et le patient puissent être couverts légalement.

1.2.2. Responsabilité pénale du pharmacien d'officine

Lorsqu'un pharmacien commet une faute qui cause un dommage à autrui, elle engage à la fois sa responsabilité civile et sa responsabilité pénale. Si ce dernier commet une erreur dans le cadre des missions qui lui incombent, sa responsabilité pénale peut être également engagée [269]. Les TROD ne sont pas encore intégrés à l'exercice des pharmaciens malgré l'arrêté du 11 juin 2013. En cas d'erreur lors d'une interprétation ou de l'absence d'orientation vers un clinicien, sa responsabilité pénale ne serait donc pas explicitement engagée. Cette lacune juridique devrait donc être pourvue afin de couvrir juridiquement un patient ou un pharmacien.

1.2.3. Responsabilité ordinale du pharmacien d'officine

L'Ordre des Pharmaciens doit veiller au maintien des principes de moralité, de probité, de compétence de l'exercice du pharmacien, explicités dans les articles R4235 du Code de la Santé Publique ainsi que des règles édictées par le Code de Déontologie. Les TROD n'étant pas intégrés à l'exercice officinal, l'engagement de la responsabilité ordinale est donc difficile à définir. Ce vide juridique devrait donc être comblé afin de définir juridiquement les rôles du pharmacien d'officine.

Ainsi, pour clarifier le statut des différentes responsabilités et pour cadrer cette nouvelle compétence, les autorités compétentes devraient légiférer.

2. Rémunération et remboursement

2.1. Analyse pharmacoéconomique

Lors de la sélection d'un médicament, quatre critères principaux sont à prendre en compte, à savoir : l'efficacité, la sécurité, la qualité et l'évaluation d'ordre économique. Afin de définir l'intérêt en termes d'économie de santé et de santé publique des TROD, une analyse pharmacoéconomique doit être établie. Celle-ci viserait à étudier l'impact des tests rapides en termes de santé publique, à choisir les TROD les plus performants dans une pathologie donnée, à standardiser leurs modalités d'utilisation et à rationaliser les dépenses de santé. Enfin, elle permettrait de déterminer à terme la rémunération du pharmacien effectuant ces tests et de visualiser leurs modes de remboursement.

2.2. Rémunération des pharmaciens

Le rapport de L'IGAS a retenu un paiement à l'acte dont le niveau serait calibré à partir du temps nécessaire pour réaliser ce nouveau service et des coûts éventuels associés aux

prestations. L'idée de forfait ou de capitation a été refusée puisque l'instauration de ce cette mission n'engage pas la responsabilité globale du pharmacien à l'égard du patient comme peut l'être celle des médecins dans le système où ils sont payés à la capitation. La question de la règle de TVA applicable a été soulevée par la profession qui souhaite que les nouveaux services n'y soient pas assujettis. En outre, l'IGAS recommande une rémunération à l'acte de la réalisation des TROD à la pharmacie et l'exemption de la TVA [1].

2.3. Prise en charge de l'acte pharmaceutique et des TROD

De plus, la mission recommande une prise en charge de l'acte officinal par l'Assurance Maladie avec un ticket modérateur qui serait assumé par les Complémentaires santé. Par ailleurs, les fabricants de TROD peuvent déposer un dossier de demande de remboursement auprès de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux. Ils pourraient alors figurer sur la liste des produits et des prestations remboursables [77].

3. Gestion technique des TROD

3.1. Espace de confidentialité

L'article 8 de la Convention Nationale des Pharmaciens définit l'organisation et l'aménagement d'un espace de confidentialité où « il peut recevoir isolément les patients. Cet espace est réputé adapté dès lors qu'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité » [270]. Bien qu'aucun cadre juridique ne prévoit un local pour les dépistages et les orientations diagnostiques, cet aménagement doit être nécessaire. En effet, l'isolement et la confidentialité sont essentiels lors d'un prélèvement et d'un accompagnement. Cet espace respectera les règles de protection, d'hygiène et d'élimination des déchets en vigueur et les surfaces doivent pouvoir être aisément désinfectées. En outre, il doit garantir les meilleures conditions pour prodiguer un acte officinal dans la limite des compétences acquises [271]. Par ailleurs, d'après l'enquête réalisée par les ARS, 66,13 % des pharmaciens ont rapporté l'existence d'un local de confidentialité, et 56,85 % l'existence d'une zone isolée visuellement et phoniquement [1].

L'utilisation de TROD nécessite un local de confidentialité d'ailleurs défini dans l'arrêté du 11 juin 2013. Des recommandations officielles devraient expliciter les nécessités obligatoires pour leur utilisation à l'officine.

3.2. Gestion des déchets d'activité de soins à risques

Les prélèvements utilisés lors de la réalisation d'un TROD appartiennent aux déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI), définis comme étant un article de soins ou un objet souillé par du sang ou un autre liquide biologique. Ils doivent effectivement suivre une filière particulière d'élimination. En effet, dans un premier temps, ils devront être conditionnés, c'est-à-dire déposés dans des sacs, des caisses en carton avec sac intérieur, des fûts ou des jerricans, des minicollecteurs et des boîtes pour les déchets perforants répondant aux exigences de l'arrêté du 24 novembre 2003 [272]. Ils doivent ensuite suivre le circuit de collecte interne qui comprend notamment l'entreposage intermédiaire avant d'être pris en charge pour leur élimination définitive [273].

4. Protocole de coopération interdisciplinaire

La loi HPST a notamment pour objectif de favoriser le développement des coopérations entre professionnels de santé. Cette démarche les concerne tous, quel que soient le secteur et leur cadre d'exercice. L'évolution permanente de la médecine, les progrès technologiques, la prise en charge pluridisciplinaire du patient, la diminution annoncée du nombre de médecins amènent à redéfinir le partage des rôles entre les professions de santé. L'objectif est d'améliorer la qualité du service médical rendu au patient et la capacité du système de santé de répondre aux besoins de la population. La coopération interprofessionnelle doit réorganiser les frontières entre les professions de santé afin améliorer la prise en charge du patient. Ainsi, la HAS recommande une réforme portant sur les trois piliers de l'organisation des professions de santé : le système de formation, le cadre juridique et les conditions économiques d'exercice [274].

Les tests rapides d'orientation diagnostique s'intègrent directement dans cette coopération pluridisciplinaire. En effet, ils n'ont pas vocation d'être un but en soi, mais une aide au conseil et à l'orientation du patient pluridisciplinaires. Ainsi, le pharmacien doit être un maillon de cette coopération avec le médecin et les autres professionnels, apportant une pierre à l'édifice de la prise en charge du malade.

4.1. Outil de coopération

Pour ce faire, une nouvelle forme d'organisation des compétences doit être instaurée à partir de la pratique pluriprofessionnelle. L'HAS a initié des protocoles pluriprofessionnels de soins de premier recours qui représentent un schéma de prise en charge optimale par une équipe

pluriprofessionnelle sous la juridiction de l'article L.4011-2 [111]. Ils décrivent l'expression d'un accord local et documenté, pour proposer des solutions aux problèmes de prise en charge et favoriser l'harmonisation des pratiques [114]. Ceux-ci ont été détaillés dans la partie III, sous partie 1.

Les TROD à l'officine représentent un thème de PPSPR car ils nécessitent cette coopération interdisciplinaire afin d'être efficaces. Ils deviennent alors un nouvel outil de suivi pluridisciplinaire afin d'améliorer la prise en charge du patient. Enfin, le support de ces PPSPR devrait être informatique et pourquoi pas, reposer sur la carte vitale.

4.2. Système de management de la qualité

Les PPSPR, dans le cadre des TROD, pourraient devenir plus qu'un outil de coopération, mais un système de suivi et de management de la qualité garantissant l'assurance de cette qualité et l'optimisation de la prise en charge d'un patient. Ces protocoles suivraient alors la Roue de Deming de gestion de la qualité. Effectivement, dans un premier temps, ils permettraient d'établir des objectifs et des processus de coopération pour apporter une prise en charge conforme aux exigences essentielles. Dans un second temps, ils représenteraient un outil de mise en œuvre de tout ce qui est nécessaire pour garantir la conformité à ces exigences de prise en charge. Puis, ils permettraient la surveillance et l'évaluation des résultats obtenus afin de déterminer les actions à entreprendre pour résorber les potentielles erreurs. Enfin, ces actions correctives amélioreraient d'une manière continue l'optimisation de la prise en charge du patient. Ainsi, au sein même de ce PPSPR devrait figurer une fiche de suivi renseignant la traçabilité et la qualité de la réalisation d'un TROD. Pour ce faire, ces PPSPR devraient être certifiés et standardisés afin qu'ils soient conformes aux exigences essentielles de référentiels officiels de prise en charge. De plus, tout comme aux Etats-Unis où les *doctor's tests* certifiés *CLIA waived* sont utilisables par les professionnels de santé, les autorités compétentes françaises devraient créer un référentiel de qualité permettant une standardisation de leur utilisation dans le cadre des PPSPR.

5. Formation du pharmacien et du personnel

5.1. Formation technique aux TROD et à son environnement

Afin d'acquérir les compétences essentielles leur permettant d'utiliser des TROD, les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie devront suivre une formation continue. Celle-ci devrait soulever différents volets, notamment la réalisation d'un prélèvement, l'utilisation

optimale d'un test, l'interprétation de toutes leurs possibilités (faux positifs, faux négatifs) et la connaissance de leur principe. L'objectif serait de les rendre pleinement qualifiés en la matière et en regard du tableau clinique ainsi que de la santé publique. Par ailleurs, l'éducation et l'explication au patient de l'intérêt et du résultat du test constitueraient la pierre angulaire de cette formation. Enfin, le financement de celles-ci devrait être définie lors de l'analyse pharmacoéconomique.

5.2. Formation à la prise en charge du patient

Acteur de santé publique, le pharmacien doit être sensibilisé à la dimension individuelle, collective et sociétale des problèmes de santé. Ce dernier opère effectivement dans tous les degrés de prévention avec, pour vocation une prise en charge optimale du patient dans le système de soins. Cette prise en charge repose sur des notions essentielles de communication, de psychologie et d'éthique pourtant peu inculquées pendant la formation initiale.

5.2.1. Ethique et déontologie

Le Code de Déontologie des professionnels de santé fait référence à l'ensemble de principes et de règles éthiques qui gouvernent l'activité de santé et notamment du pharmacien d'officine. Ceux-ci déterminent les devoirs du pharmacien dans l'accomplissement de son exercice par un équilibre du triangle de l'éthique entre ce qu'il peut, ce qu'il doit et ce qu'il veut faire pour le patient, en regard du médecin et des autres professionnels de santé. En adaptant cette démarche au cadre concret des TROD, l'équilibre s'établirait entre une prise en charge optimale du patient par le médecin grâce aux compétences affirmées du pharmacien. Ce dernier doit donc conseiller le patient de la manière la plus efficiente possible en ayant la possibilité d'effectuer un test d'orientation diagnostique, non pas purement diagnostique puisque cela dépasse ses compétences propres.

Ces notions ne s'improvisent pas, et doivent figurer dans la formation initiale et continue du personnel exerçant en officine. Ainsi, l'Académie Nationale de Pharmacie reconnaît le bien-fondé d'une formation à l'éthique lors des études de pharmacie. Elle recommande de mettre en place cet enseignement adapté lors des deux dernières années précédant l'entrée dans la vie professionnelle et de définir un enseignement spécifique d'éthique, parallèlement à l'enseignement de la déontologie régissant la profession pharmaceutique. L'objectif est de préparer les futurs pharmaciens à une approche éthique de leur exercice professionnel, axée sur le comportement humaniste, l'écoute et les relations à développer avec le patient. Aussi, elle devra conduire le pharmacien à disposer d'une capacité d'adaptation aux évolutions

sociétales entraînées par les progrès des sciences de la vie et des sciences sociales. De plus, cet enseignement devrait apparaître lors du développement professionnel continu [275].

5.2.2. Psychologie et communication

La dimension humaniste des pharmaciens n'est que très peu évoquée lors de leur formation initiale. Pourtant, la prise en charge psychologique du patient est une notion essentielle au comptoir. En effet, chaque personne se présentant possède une histoire et une pathologie qui lui sont propres. Pour qu'une relation fructueuse s'établisse avec le pharmacien, le patient a besoin d'être compris ce qui implique de la part du professionnel de santé d'avoir intégré des outils de communication permettant la prise en charge psychologique de son patient. Ces outils, développés dans les autres formations, devraient l'être également dans le secteur de la pharmacie. Ces enseignements devraient mettre l'accent sur les aspects psychologiques et relationnels de la prévention des risques, de l'annonce du diagnostic, de l'observance thérapeutique, de la communication avec le patient et son entourage et dans sa prise en charge psycho-médico-sociale.

D'un point de vue pragmatique et toujours avec l'exemple des TROD, la prise en charge d'une orientation diagnostique du VIH ne peut pas s'improviser. Elle repose essentiellement sur des aspects de communication et de psychologie. Dans le cadre des dépistages, l'annonce d'une orientation diagnostique de diabète par exemple doit être pondérée et présentée subtilement par le pharmacien. En bref, ces nouvelles missions réclament une formation supplémentaire de la part du personnel d'une pharmacie sur la prise en charge psychologique.

5.3. Formation à la coopération interdisciplinaire

Le frein actuel de la coopération entre professionnels de santé repose essentiellement sur une problématique de cloisonnement et de barrière corporatistes. D'ailleurs, ce cloisonnement est présent dès le début des études de santé : chaque futur professionnel se meut dans son domaine sans lien avec les autres. Ainsi, les champs d'activité et de compétences propres à chacun de ces professionnels sont méconnus. L'image façonnée de chaque corps de métier repose donc sur des croyances non argumentées conduisant souvent à des représentations professionnelles dénaturées voire discréditées.

Les formations continues et initiales doivent ainsi avoir vocation à briser ces barrières corporatistes, et à faire connaître les compétences de chacun des professionnels de santé afin de créer une interdisciplinarité et pluridisciplinarité dans la prise en charge du patient dans le système de soins. Une réflexion doit être débattue dans ce sens lors des enseignements de la formation initiale. Ainsi, des associations d'étudiants ont mené des travaux sur

l'interdisciplinarité qui ont abouti au printemps 2013 à la rédaction d'une charte portant sur l'interdisciplinarité dans les études de santé. Voulant répondre aux défis du système de santé de demain, et estimant que les cursus des études de santé ne forment pas les professionnels à travailler en collaboration, ces associations proposent des évolutions afin de préparer le travail en équipes de soins dès leur formation initiale. Ils proposent des exemples de cours communs dans les études de santé visant à démontrer les compétences apportées par chacun [276]. Les PPSPR soulevés lors de l'approche interdisciplinaire des TROD devraient être une composante des formations initiales et continues, d'autant plus qu'ils peuvent révéler un système de qualité accrédité.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Madame RANNOU Emilie.

Aujourd'hui, le pharmacien d'officine est confronté à un certain nombre de problématiques économiques dont les causes sont multiples et structurelles. En plus de ce climat précaire, il subit des changements fondamentaux depuis la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST). En effet, l'exercice officinal s'est éloigné de son objectif initial de dispensation de médicaments, se concentrant sur une approche globale et convergeant vers le patient. Le pharmacien effectue désormais des soins pharmaceutiques où il devient prestataire de services, de conseils et d'informations en plus de fournir des produits thérapeutiques. Ces nouvelles missions s'inscrivent effectivement dans une évolution du système de soins aspirant à l'interdisciplinarité.

Dans le cadre de ces missions, certains tests rapides d'orientation diagnostique sont désormais autorisés à l'officine depuis l'arrêté du 11 juin 2013. Les nouvelles possibilités offertes par ces tests constituent un apport et un changement importants dans l'entrée du parcours de soins grâce à la pluridisciplinarité. De plus, leurs perspectives de développement sont très larges tant en termes de domaines qu'en termes de technologies. Alors que l'Amérique est tournée vers l'auto-surveillance guidée par des dispositifs futuristes, la France reste « frileuse » dans sa réglementation autant sur les autotests que sur les *doctor's tests*. A l'aube de changements innovants, les tests rapides devraient être plus impliqués dans le système de soins français et dans les soins de premier recours.

L'étude prospective réalisée montre l'intérêt du rôle du pharmacien d'officine dans les soins de premier recours et dans la coordination pluridisciplinaire par le biais de ces tests rapides. Les pathologies, dans lesquelles ils interviennent, intéressent tout particulièrement la santé publique et notamment les préventions secondaire et tertiaire. Ils représentent alors un excellent moyen technique permettant des actions de prévention et de suivi thérapeutique. Les tests retenus pour une application à l'officine pourraient s'inscrire dans le cadre des angines, de la grippe, du statut vaccinal du tétanos, du VIH, des infections urinaires mais également dans des actions de dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire et du diabète ainsi que dans l'éducation thérapeutique des AVK et de certains antidiabétiques.

Cette étude s'est figée dans le domaine officinal. Avec les grands progrès que subit la branche des tests rapides, les perspectives de leur utilisation sont très vastes. Ainsi, leur rapidité et leur fiabilité ont une place de choix dans le diagnostic biologique des pays en voie de développement mais également au chevet du patient dans la structure de soins (ambulance, centres de soins, hôpital) dans les pays industrialisés. Leur délocalisation intéresse également la médecine du voyage. Leur prix, moins onéreux que les examens de routine, séduit également le secteur du développement clinique de l'industrie pharmaceutique. Enfin, leur fusion avec des *smartphones* leur accorde une portabilité fiable donnant une image futuriste de scanner vital. Bref, les tests rapides d'orientation diagnostique font déjà partie intégrante de la médecine de demain et devraient trouver leur place dans l'exercice de la pharmacie d'officine.

Le Président de la thèse,

Nom : Jean Freney

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 26 juillet 2013.

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] IGAS. Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000355/0000.pdf>. Consulté le 15 février 2013.
- [2] Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (J.O. 22 juillet 2009).
- [3] Faure S. « Je suis convaincu que l'officine doit se recentrer progressivement sur son cœur de métier, la santé ». Act Pha 2012 ; 51 (513) : 4-5.
- [4] Arrêté du 11 juin 2013 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 (J.O. du 15 juin 2013).
- [5] Eurasanté. Place du diagnostic in vitro et des tests génétiques dans le développement des marchés de la prévention. <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/EtudeDiagnosticinVitro.pdf>. Consulté le 20 mars 2013.
- [6] Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (J.O. 5 mars 2002).
- [7] Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (J.O. 22 juillet 2009).
- [8] Marin F, Marin E. Le métier de pharmacien : contenu et perspectives du rôle de premier recours. Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_BBC_ondps_version_finale.pdf, consulté le 13 mars 2013.
- [9] Conseil de l'ordre des pharmaciens. Les pharmaciens, panorama au 1er janvier 2012. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/Les-pharmaciens-Panorama-au-1er-janvier-2012>. Consulté le 27 février 2013.
- [10] Article L5125-11 du Code de la Santé Publique.
- [11] Valcke O. L'ouverture du capital, forcément inéluctable ? <http://www.pharmasite.fr/actualites/l-ouverture-du-capital-forcement-ineluctable.html>. Consulté le 2 mai 2013.
- [12] Observatoire des métiers dans les professions libérales. Pharmacies d'officine, de l'état des lieux à la prospective. http://www.observatoire-metiers-entreprises-liberales.fr/fichiers_utilisateurs/fichiers/statistiques/ETUDES/ETUDES%20THEMATIQUES/SANTE/PHARMA/2012/Livret%20pharmaciePaP-22-0512.pdf?PHPSESSID=a040eda7c2ce0d7a5f9639bb8509adbe. Consulté le 27 février 2013.
- [13] Collet M, de Kermadec C. L'activité des officines pharmaceutiques et les revenus de leurs titulaires: situation en 2006 et évolution depuis 2001. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud92.pdf>. Consulté le 15 février 2013.
- [14] LEEM. Les entreprises du médicament en France : réalités économiques. <http://www.leem.org/sites/default/files/r%C3%A9alit%C3%A9s%20%C3%A9conomiques.pdf>. Consulté le 17 février 2013.

- [15] INSEE. Les prix des médicaments de 2000 à 2010. <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1408/ip1408.pdf>. Consulté le 18 février 2013.
- [16] Union des Syndicats des pharmaciens d'officine. Les génériques, mode d'emploi. *Officines Avenir* 2012; 1: 6-10.
- [17] Xerfi. Marché de l'automédication à l'horizon 2015, perspectives de croissance, bilan du libre accès et analyse des nouveaux comportements. <http://www.xerfi.fr/etudes/2che30.pdf>. Consulté le 15 février 2013.
- [18] Cristofari J. Marketing communication santé. La pharma face à ses transitions en 2012. <http://www.marketing-sante-guide.fr/wp-content/uploads/redac-sante2012.pdf>. Consulté le 15 février 2013.
- [19] Article L.4211-1 du Code de la Santé Publique.
- [20] Loi n° 2001-1168 du 11 décembre 2001 portant mesures urgentes de réformes à caractère économique et financier (J.O. du 12 décembre 2001).
- [21] Cour des comptes. Les pharmacies d'officine et leurs titulaires libéraux. <http://www.ccomptes.fr/content/Pharmacies-officine-titulaires-liberaux.pdf>. Consulté le 2 mai 2013
- [22] Décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet (J.O. 1^{er} janvier 2013).
- [23] Sénat. Présence médicale du territoire, juin 2013. <http://www.senat.fr/rap/r12-335/r12-3351.html#toc5>. Consulté le 3 mai 2013.
- [24] Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro (SIDIV). Chiffres 2011 de l'industrie du diagnostic in vitro. <http://www.calameo.com/read/0020968192b73697a2033?authid=jqZipxoK00PZ>. Consulté le 27 février 2013.
- [25] DREES. Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. <http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/13531/2/seriesourcmethod22a.pdf>. Consulté le 3 mai 2013.
- [26] Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946.
- [27] Article L5125-11 du Code de la Santé Publique.
- [28] World Health Organization. Therapeutic patient education, continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf. Consulté le 15 février 2013.
- [29] HAS. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf. Consulté le 15 février 2013.
- [30] Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie (J.O. du 6 mai 2012).
- [31] 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 (J.O. du 27 juin 2013).

- [32] CRPV de Bordeaux. Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>. Consulté le 28 juin 2013.].
- [33] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromboses* 2010 ; 126 (3) : 167-74.
- [34] Décret n° 2011-375 du 5 avril 2011 relatif aux missions des pharmaciens d'officine correspondants (J.O. du 7 avril 2011).
- [35] Synthèse du groupe de travail des pharmaciens d'officine. Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins. <http://www.pharmaciens-cotedor.com/assets/files/Rapport%20Rioli%20juillet2009.pdf>. Consulté le 25 juin 2013.
- [36] Syndicat des biologistes. Le secteur de la biologie médicale. http://www.sdbio.eu/images/stories/pdf_sdb/Profession/asteres_le_secteur_de_la_biologie_medicale_311011_v2.pdf. Consulté le 20 juin 2013.
- [37] Ordonnance du janvier 2010 relative à la biologie médicale (J.O. du 15 janvier 2010).
- [38] Lalande F, Yeni I, Laconde C. La biologie médicale en France: bilan et perspectives. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_IGAS_2006.pdf. Consulté le 20 juin 2013.
- [39] Ballereau M, Rapport sur un projet de réforme de la biologie médicale. http://www.afaqap.org/IMG/pdf/Rapport_sur_la_biologie_medicale.pdf. Consulté le 20 juin 2013.
- [40] Penna RP. Pharmaceutical care : pharmacy's mission for the 1990s. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47 (3) : 543-59.
- [41] Hughes CM, McCann S. Perceived interprofessionnal barriers between community pharmacists and general practitioners : a qualitative assessment. *Br J Gen Pract*. 2003 ; 53 (493) : 600–6.
- [42] Article L1142-1 du Code de la Santé Publique.
- [43] Marchand A. La vaccination à l'officine. *Th D Pharm*, Lyon ; 2013.
- [44] Article L.4311-1 du Code de la Santé Publique.
- [45] Académie Nationale de Pharmacie. Recommandations concernant la formation des pharmaciens en éthique. http://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_et_recommandations___Ethique_VF_2012.07.17.pdf. Consulté le 15 juillet 2013.
- [46] Journal de l'Ordre national des pharmaciens juillet/août 2013. De nouveaux horizons pour mieux vacciner. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/101354/565694/version/15/file/le-journal-ordre-pharmaciens-27.pdf>. Consulté le 4 juillet 2013.
- [47] Bertrand P. L'urgence à l'officine. 2^{ème} éd : *Le Moniteur des Pharmacies* ; 2007.
- [48] Article R4235-62 du Code de la Santé Publique.
- [49] Article R4235-63 du Code de la Santé Publique.
- [50] CNGPO. Dépistage de cinq facteurs cardiovasculaires à l'officine. <http://www.depistage-officine.com>. Consulté le 3 juillet 2013.

- [51] Arrêté royal du 16 mars 2010 visant l'instauration d'honoraires pour la délivrance d'une spécialité pharmaceutique remboursable dans une officine ouverte au public. <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/pharmacists/modification-20100401/pdf/arkb20100316.pdf>. Consulté le 4 juillet 2013.
- [52] Convention Société Suisse des pharmaciens. Convention tarifaire. http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Themen/LOA_IV_Tarifvertrag_f.pdf. Consultée le 3 juillet 2013.
- [53] Bauer D. Pharmacies anglaises : la libéralisation à double visage. *Impact pharmacien*. 2012 ; 139: 10-11.
- [54] Department of Health. A vision for Pharmacy in the new NHS. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4068356.pdf. Consulté le 4 juillet 2013.
- [55] Department of Health. Choosing Health through pharmacy. A programme for pharmaceutical public health 2005-2015. http://www.alcohollearningcentre.org.uk/_library/projects/files/Choosing_health_through_pharmacy_223.pdf. Consulté le 4 juillet 2013.
- [56] Department of Health. Improving patient's access to medicine. A guide to implementing nurse and pharmacist independent prescribing within the NHS in England. http://www.prescribingforsuccess.co.uk/document_uploads/About/DHGuideApril06.pdf. Consulté le 4 juillet 2013.
- [57] Bradley F *et al.* Determinants of the uptake of medicines use reviews (MURs) by community pharmacies in England : A multi-method study. *Health Policy* 2008 ; 88 (2,3) : 258-68].
- [58] Cour des comptes de la Sécurité sociale. Le mode de rémunération des pharmaciens: mise en perspective internationale. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss200609_fic_9-4.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [59] National Association of Chain Drug Stores. Business Program. NACDS annual meeting. Palm Beach : 2013 ; USA.
- [60] Délégation générale à l'emploi et à la formation professionnelle et de la commission paritaire nationale pour l'emploi. Contrat d'études prospectives dans la pharmacie d'officine. http://www.emploi.gouv.fr/files/files/cep_pharmacie.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [61] Julien JY. Académie nationale de pharmacie. Evolution de l'acte pharmaceutique : réflexions à partir du modèle québécois. http://www.acadpharm.org/dos_public/JULIEN_Jean-Yvers_AnP_6_mars_copie.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [62] Assemblée Nationale du Québec. Loi modifiant la Loi sur la Pharmacie. http://www.assnat.qc.ca/Media/Process.aspx?MediaId=ANQ.Vigie.Bll.DocumentGenerique_51701&process=Default&token=ZyMoxNwUn8ikQ+TRKYwPCjWrKwg+vIv9rjij7p3xLGTZDmLVSmJLoqe/vG7/Ywzz. Consultée le 3 juillet 2013.
- [63] Paris V. Y a-t-il une convergence des modes de fixation des prix et des remboursements dans les pays industrialisés ? *Rencontres HAS*. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/rencontres08_presentationr1_vparis.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.

- [64] HAS. Parcours du dispositif médical, 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf. Consulté le 15 février 2013.
- [65] Megerlin F, Dahan M, Lhoste F. Diffusion des Tests de Diagnostic Rapide et organisation des soins de premier recours. Quelles conséquences ? A propos du TDR angine. *Med & Droit* 2012 ; 113 :42-8.
- [66] Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002 ; 23 (4) : 373-8.
- [67] Bayer HealthCare. History of Bayer HealthCare Diabetes Care. http://www.bayerdiabetes.co.za/resources/pdf/AboutUs/Bayer_History. Consulté le 20 février 2013.
- [68] Doléans A, Guillot B, Issabre Y, Freney J. Les tests rapides en bactériologie. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61: 379-92.
- [69] Ordonnance n° 2001-198 du 1 mars 2001.
- [70] Article L5221-1 du Code de Santé la Publique.
- [71] Gail H. Vance. College of American Pathologists Proposal for the Oversight of Laboratory-Developed Tests. *Arch Pathol Lab Med* 2011 ; 135 (11) : 1432-35.
- [72] Lavigne JP, Jeandrot A. Les tests rapides de diagnostic des infections virales et parasitaires. *Spectra biol* 2006; 151, 33-42.
- [73] Hicks JM, Haeckel R, Price CP. Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. *Clin Chim Acta* 2001 ; 303 : 1-17.
- [74] Fatz D. Point of care markets. Home and physician office testing. Ed. Richmond 2002 PJB Publications Ltd.
- [75] Rajan A, Glorikian H. Point-of-care diagnostics: market trends and growth drivers. *Expert Opin Med Diagn* 2009 ; 3 (1) : 4.
- [76] The lewing group. The value diagnostics : innovation, adoption and diffusion into health care. http://www.lewin.com/~media/Lewin/Site_Sections/Publications/ValueofDiagnostics.pdf. Consulté le 27 février 2013.
- [77] ANSM. Développement et marquage CE d'un dispositif médical : informations générales 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f3eee07f1adf31658b34905dcda65fe.pdf. Consulté le 18 février 2013.
- [78] Directive 98/79/CEE.
- [79] Article L. 5242-2 du Code de la Santé Publique.
- [80] Euransanté. L'agrément FDA. <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/agrement-FDA.pdf>. Consulté le 13 juillet 2013.
- [81] Centers for Disease Control and Prevention. How to Obtain a CLIA Certificate. <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/downloads/HowObtainCLIACertificate.pdf>. Consulté le 13 février 2013.
- [82] College Of American Pathologist. Accreditation requirements for waived Vs. Nonwaived tests. http://www.cap.org/apps/docs/education/lapaudio/pdf/012010_presentation.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [83] Centers for Medicare & Medicaid Services. Proficiency testing. <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/downloads/cliabrochure8.pdf>. Consulté le 13 février 2013.

- [84] Leportier M. Rapid Lateral Flow Diagnostic, From Design to Clinical Evaluation. Consulté le 13 juillet 2013.
- [85] Bousquet PJ, Daures JP, Demoly P. Principes, caractéristiques et interprétation des tests de diagnostic et de dépistage. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2005 ; 45 : 314-19.
- [86] Notice Ultimed®. http://www.omegairl.com/pdf/e_004a170.pdf. Consultée le 13 juillet 2013.
- [87] Kurt B, Kurtz M, Roe M. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J Clin Microbiol* 2000 ; 39 : 1855-58.
- [88] Price C.P., Hicks J.M. 1999. Point of care testing. Ed AACC Press : 1999 ; Washington.
- [89] Rebel A, Rice MA, Fahy B. 396 The Accuracy of Point-of-Care Glucose Measurements. *J Diab SC Tech* 2012 ; 6 (2) : 396-11.
- [90] Rouet Onillon L. Les autotests disponibles à l'officine : exemple de l'autosurveillance glycémique. Th D Pharm, Angers ; 2013.
- [91] Bars M. L'automesure, un exercice bien encadré. *Profession pharmacien* 2010 ; 53 : 34-36.
- [92] Harlaut AG. Les nouveaux lecteurs de glycémie. *Porphyre* 2013 ; 488 : 35-36.
- [93] Durand S. Côté Marchés. *Pharmacien manager* 2012 ; 119 : 36-41.
- [94] INSEE. Natalité-Fécondité, 2013. http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=T13F035. Consulté le 15 mars 2013.
- [95] Décret n° 2011-969 du 16 août 2011 relatif aux modalités de déclaration et de communication des dispositifs médicaux à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et permettant l'accès direct aux tests de grossesse et d'ovulation dans les officines de pharmacie (J.O. du 18 août 2011).
- [96] Visiomed. Introduction sur Nyse Alternext. http://www.visiomed-lab.com/images/files/finance/prospectus_visiomed_group.pdf. Consulté le 20 mars 2013.
- [97] ANSM. Protocole du contrôle ponctuel du marché des tests rapides urinaires de dépistage de l'HCG. http://ansm.sante.fr/content/download/5890/57396/version/1/file/protocol_eval_hcg.pdf. Consulté le 20 mars 2013.
- [98] Robinson JE *et al.* Increased Pregnancy Rate with use of Clearblue Easy Fertility Monitor. *Fertility and Sterility* 2007 ; 87 : 329-34.
- [99] HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf. Consulté le 20 mars 2013.
- [100] HAS. Commission d'évaluation des produits et des prestations, Avis de la commission – Coaguchek XS, dispositif d'automesure de l'INR. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/coaguchek_xs-12_juillet_2011_3528_avis.pdf. Consulté le 20 mars 2013.
- [101] Ozdalga E, Ozdalga A, Ahuja N. The smartphone in medicine: a review of current and potential use among physicians and students. *J Med Internet Res* 2012 ; 14 : 128.
- [102] AliveCor. AliveCor's hearth monitoring. <http://www.alivecor.com/>. Consulté le 20 mars 2013.
- [103] LifeWatch. http://www.lifewatchv.com/?page_id=285. Consulté le 14 avril 2013.

- [104] Topol E. How apps are changing family medicine. *J Fam Pract* 2013 ; 62 (7) : 362-67.
- [105] Scanadu. ScanaduScout. <http://www.scanadu.com/>. Consulté le 15 avril 2013.
- [106] Flajolet A. Les disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf> consulté le 4 juillet 2013.
- [107] ANSM. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [108] Brignon J. *Petit précis de santé publique*. 2ème éd. Paris : Lamarre ; 2007.
- [109] Ordre national des pharmaciens. *Coopération entre professionnels de santé : les modalités concrètes*. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/14041/207465/version/10/file/Le-journal-ordre-des-pharmaciens-15.pdf>. Consulté le 7 juillet 2013.
- [110] HAS. *La coopération entre les professionnels de santé*. <http://www.sante.gouv.fr/la-cooperation-entre-les-professionnels-de-sante.html>. Consulté le 7 juillet 2013.
- [111] Articles L.4011, L.4011-2 et L.4011-3 du Code de la Santé Publique.
- [112] Arrêté du 28 mars relatif à la procédure applicable aux protocoles de coopération entre professionnels de santé (J.O. du 13 avril 2012).
- [113] HAS. *Protocole entre professions de santé : mode d'emploi*. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/protocole_de_cooperation_-_mode_d_emploi.pdf. Consulté le 8 juillet 2013.
- [114] HAS. *Principes d'élaboration d'un PPSPR*. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/ppspr_2clics_principes_elaboration_4pages.pdf. Consulté le 8 juillet 2013.
- [115] Rosenberg JJ. *Helicobacter pylori*. *Pediatr Rev*. Feb 2010 ; 31 (2) : 85-6.
- [116] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. *Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016*. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [117] Direction générale de la santé. *Bilan du plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007–2010, Rapport DGS du 29 septembre 2010*, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_du_plan_pour_preserver_l_efficacite_des_antibiotiques_2007-2010.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [118] ANSM. *Recommandation pour l'antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant*. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>. Consulté le 13 juillet 2013.
- [119] Cohen R. *Angine de l'enfant*. *Rev Prat*. 2007 ; 57 : 1777-80.
- [120] Seckeler MD, Hoke TR. The world wide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011 ; 3 : 67–84.
- [121] Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 ; 5 (11) : 685-94.

- [122] Charlier-Bret N *et al.* Tests de diagnostic rapide des angines à streptocoque du groupe A : étude comparative de la sensibilité et de la praticabilité de 16 dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dans le cadre d'un contrôle du marché effectué par l'Afssaps en juillet 2002. *Path Biol* 2004 ; 52 : 438-43.
- [123] Luis P. Le TDR modifie-t-il la pratique des médecins généralistes d'Ile de France ? Th D Méd, Paris XII ; 2006.
- [124] bioMérieux. Notice BioNexia® Strep A plus. <http://www.biomerieux.fr/upload/BIOGM-BIONEXIA%20FLYER-Strep%20A%20plus%20FR.PDF%20HD-1.PDF>. Consulté le 11 juillet 2013.
- [125] Cohen J, Levy C, Bidet P, *et al.* Test de diagnostic rapide dans les angines de l'enfant : effet et biais de spectre. *Arch Pediatr*. 2012 ; 19:147.
- [126] Groupes régionaux d'observation de la grippe. Surveillance de la grippe par les GROG en France. Bilan de la saison 2011/2012. http://www.grog.org/documents/bilan_grog_11_12.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [127] Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Syst Rev* 2006 : 3.
- [128] Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM Jr, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 212–21.
- [129] Ison MG. Antivirals and resistance: influenza virus. *Curr Opin Virol*. 2011 ; 1 (6) : 563-73.
- [130] InVS. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France, saison 2011-2012. *Bull Epidemiol Hebd*. 2012 ; 28 : 424-7.
- [131] Manuguerra JC. La grippe. Éd. Scientifiques et Médicales Elsevier : 2002.
- [132] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Stratégie nationale de prise en charge de la grippe. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Strategie_nationale.pdf. Consulté le 4 juillet 2013.
- [133] Haut Conseil de la Santé Publique. Utilisation des antiviraux en extra - hospitalier en période de grippe saisonnière. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20121109_antivirauxextrahospgrippe.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [134] ARS. Liste TDR grippe. http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/votre_sante/veille_sanitaire/ehpad/Annexe_2_Liste_TDR_Grippe_Oct_2012.pdf. Consulté le 3 juillet 2013.
- [135] Chartrand C *et al.* Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests: A Meta-analysis. *Ann of Int Med* 2012 ; 156 (7) : 500-11.
- [136] Pierron S, Haas H, Berlioz M *et al.* Intérêt du test de diagnostic rapide de la grippe aux urgences pédiatriques chez tout enfant âgé de moins de 6 ans et fébrile, en période épidémique. *Arch Ped* 2008 ; 15 (8) : 1283-88.
- [137] Popoff MR, Poulain B. Tétanos : physiopathologie, épidémiologie, formes cliniques, traitements et vaccination. *Antib*. 2005 ; 7 : 23-41.
- [138] Elkharrat D, Espinoza P, De la Coussaye J, Potel G, Pourriat JL, Sanson-Le Pors MJ. Intégration d'un test rapide dans l'algorithme ministériel actuel pour affiner la prophylaxie antitétanique proposée aux blessés vus dans les services d'urgences. *Med Mal Inf* 2005 ; 35 : 323-38.

- [139] Thiebaut I, Claudon A, Demange C. Intérêt clinique et économique d'un test rapide de mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique. *J Pharm Clin* 2003 ; 22 : 31-5.
- [140] HAS. mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique en contexte d'urgence : évaluation des tests rapides immunochromatographiques. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/mise_en_evidence_de_limmunoprotection_antitetanique_en_contexte_durgence-note_de_cadrage.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [141] InVS. Le tétanos en France entre 2008 et 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; (26) : 303-10.
- [142] Antona D, Renault A. Prévention du tétanos. *Rev Prat.* 2007 ; 57 : 211-6.
- [143] Descamps-Pouchelle IM, Mortreux F, Sergent-Roumier AS, Gressier B. Démarche qualité en biologie délocalisée : exemple du test tétanos. *Ann Biol Clin.* 2010 ; 68 (4) : 499-507.
- [144] All Diag. Notice d'utilisation de Tetanotop®. <http://www.masterlabor.com/productos/reactivos/onestep/descargas/BA-5006%20TETANOTOP%20Optima%20Insert%20V04%20EN.pdf>. Consulté le 13 juillet 2013.
- [145] Colombet I, Saguez C, Sanson-Le Pors MJ, *et al.* Scientific Committee of the TetaQuick 1000 Study. Diagnosis of tetanus immunization status : multi- center assessment of a rapid biological test. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 ; 12 : 1057-62.
- [146] AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/afssaps-inf-urinaires-adulte-argumentaire.pdf. Consulté le 9 juillet 2013.
- [147] Bruyère F, Boiteux JP. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. *Traité EMC Urologie* 2011 : 18 (221).
- [148] Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008 ; 54 : 1164-78.
- [149] Bruyère F, Lanotte P, Faivre d'arcier B, Bou S, Haillet O. Les leçons à tirer d'un an de surveillance de E.coli dans un service d'urologie. *Prog Urol* 2007 ; 17 : 964-7.
- [150] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis.* 2005 ; 40 : 643-54.
- [151] Haab F, Costa P, Colau JC, Gérard A, Liard F, Bohb ot JM, Leng JJ, Lobel B, Soussy CJ, Boulanger P. Les infections urinaires de la femme en médecine générale. Résultats d'un observatoire réalisé auprès de 7916 patientes *Presse Med* 2006 ; 35 : 1235-40.
- [152] Dean D. *Chlamydia trachomatis* today: treatment, detection, immunogenetics and the need for a greater global understanding of chlamydial disease pathogenesis. *Drugs Today* 2009 ; 45 : 25-31.
- [153] Goulet V. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* : results from the first national population-based survey in France. *BMJ* 2010 ; 86 (4) : 263-70.
- [154] HAS. Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis* en 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_-_document_davis.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [155] InVS. *Chlamydia trachomatis* : études de prévalence dans des structures de médecine à vocation préventive. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 37 : 275-90.

- [156] ARS. Urétrite et cervicite aiguës purulentes avec écoulement purulent (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*). <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Uretrite%20aigue%20conduite%20a%20tenir.pdf>. Consulté le 14 juillet 2013.
- [157] Hamdad F, Orfila J, Boulanger JC, Eb F. Infections urogénitales féminines à *Chlamydia trachomatis*. Meilleures approches diagnostiques. *Gyn Obst Fert* 2004 ; 32 : 1064-74.
- [158] Ossewaarde JM, Sary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2010 ; 21 : 729-37.
- [159] Lanjouw E, Ossewaarde JM, Sary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2010 ; 21 : 729-37.
- [160] De Barbeyrac B *et al.* Typage et étude de la sensibilité des souches de *Chlamydia trachomatis* isolées en France de 1999 à 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2004 ; (40-41) : 196-7.
- [161] Konw J *et al.* Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote areas. *Sex Transm Dis* 2002 ; 29 (11) : 647-54.
- [162] Notice InSTIcheck® Chlamydia. http://www.chlamydiarapidtest.com/attachments/049_2008-Chlamydia-Stat.pdf. Consultée le 13 juillet 2013.
- [163] Notice Ultimed®. http://www.omegairl.com/pdf/e_004a170.pdf. Consultée le 13 juillet 2013.
- [164] ANSM. Chlamydia trachomatis antigène. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Controles-de-lot-punctuels-en-laboratoire/Infectiologie/Chlamydia-trachomatis-antigene>. Consulté le 13 juillet 2013.
- [165] Notices des fabricants http://www.omegairl.com/pdf/e_004a170.pdf.
<http://www.masterlabor.com/productos/reactivos/onestep/descargas/BA-5497%20CHLAMYTOP%20Ag%20insert%20EN.pdf>.
http://www.quidel.com/libraries/nccls/RD/QuickVue_chlamydia.pdf.
http://www.omegairl.com/pdf/e_004a170.pdf. Consultées le 13 juillet 2013.
- [166] Jain A, Ison C. Chlamydia point-of-care testing: where are we now? *BMJ* 2013 ; 89 : 88-89.
- [167] Peeling RW, Mabey D. Point-of-care tests for diagnosing infections in the developing world. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 1062-9.
- [168] Everett DB *et al.* Suitability of simple human immunodeficiency virus rapid tests in clinical trials in community-based clinic settings. *J Clin Microbiol.* 2009. 47 : 1058-62.
- [169] Montlahuc C *et al.* Impact of delayed access to care (with AIDS or CD4<350/mm³) on the risk of death in HIV-infected people in France (2003-2009). 13th European AIDS Conference/ EACS. Belgrade, Serbia 2011.
- [170] VIH/sida en France: données de surveillance et études. InVS, BEH. Décembre 2011. http://www.lecrisps-idf.net/IMG/pdf/BEH_46_47_2012.pdf. Consulté le 9 juillet 2013.
- [171] Supervie V, Ndawinz J, Costagliola D (2012), How to estimate the size of the hidden HIV epidemic? The case of France HIV in Europe. Copenhagen 2012 conférence.

- [172] InVS. BEH 46-47 / 1^{er} décembre 2012 541 Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8631. Consulté le 8 juillet 2013.
- [173] InVS. Journée mondiale de lutte contre le sida : données épidémiologiques sur l'infection à VIH et les IST en France. <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communique-de-presse/2012/Journee-mondiale-de-lutte-contre-le-sida-donnees-epidemiologiques-sur-l-infection-a-vih-et-les-ist-en-france>. Consulté le 8 juillet 2013.
- [174] Delaugerre C, Simon F. « Les TROD: des outils pour le dépistage du VIH? ». Feuilles de Biologie 2002 ; 103 ; 304.
- [175] HAS. Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au vih chez les sujets âgés de plus de 18 mois. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VIH_recos.pdf. Consulté le 8 juillet 2013.
- [176] Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence (J.O du 9 juin 2010).
- [177] Ministère de la santé et des sports. Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-Sida_et_les_IST_2010-2014.pdf. Consulté le 9 juillet 2013.
- [178] Gautheret-Dejean Actualités sur les tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH : législation, performances, avantages et inconvénients. IBS : 2013 ; 28 : 8-17.
- [179] Pavie J *et al.* Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. PLOS 2010 ; 5.
- [180] FDA. FDA-Approved Rapid HIV A ntibody Screening Tests. http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/rapid/pdf/RT_Comparison-Chart_2-4-08.pdf. Consulté le 8 juillet 2013.
- [181] Notice Determine (tm) HIV-1/2 Ag/Ab combo. http://www.mddoctorsdirect.com/sites/default/files/product-pdf/HIV1:2%20p24%20Ag:Ab%20Combo_F%20-%20D7D2647_Determine_all%20languages.pdf. Consulté le 8 juillet 2013.
- [182] Faraoni S *et al.* Evaluation of a rapid antigen and antibody combination test in acute HIV infection. J Clin Virol 2013 ; 57 (1) :8 4-7.
- [183] Sacouin E. Tests rapides de dépistage du sida : pour qui, pourquoi, dans quelles conditions ? Opt Bio 2010 ; 446 (21) : 5.
- [184] Laforgerie E, Boucher B, Ly TD, Maisoneuve L *et al.* Sensitivity of 8 CE (European Community)-approved rapid disposable tests for anti-HIV antibody detection during and after seroconversion. J Virol Methods 2009 165 ; 105-7.
- [185] Le Talec JY. Le dépistage du VIH à l'aide de tests rapides proposé aux HSH en contexte associatif et médicalisé s'avère efficace et attractif <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI11/CL/JNI2011-depistage-letalec.pdf>. Consulté le 8 juillet 2013.
- [186] FDA. FDA approves first over-the-counter home-use rapid HIV test. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm310542.htm>. Consulté le 8 juillet 2013.

- [187] Delaney KP *et al.* Performance of an oral fluid rapid HIV-1/2 test: experience from four CDC studies. *AIDS* 2006 ; 20 : 1655-60.
- [188] Comité consultatif national d'éthique. Les problèmes éthiques posés par la commercialisation d'autotests de dépistage de l'infection VIH. http://www.vih.org/sites/default/files/avis_119.pdf. Consulté le 8 juillet 2013.
- [189] Baromètre Pasteur Mutualité. Le quotidien du pharmacien : 92 % des Français font confiance à leur pharmacien. Le quotidien du pharmacien du 13 mai 2013.
- [190] Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) (J.O. du 17 novembre).
- [191] Notice Oraquick. http://www.orasure.com/docs/pdfs/products/oraquick_advance/OraQuick-Advance-Package-Insert-CE-FR.pdf. Consulté le 13 août 2013.
- [192] Pant Pai *et al.* Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole - blood specimens: a systematic review and meta – analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 (5) : 373-80.
- [193] Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée. Pilot Study Evaluating the Use of Simultaneous HBV, HCV, and HIV Rapid Tests. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01790633>. Consulté le 20 août 2013.
- [194] InVS. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? http://www.invs.sante.fr/beh/2010/42_43/. Consulté le 13 juillet 2013.
- [195] InVS. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf. Consultée le 14 juillet 2013.
- [196] HAS. Principes de dépistage du diabète de type 2. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [197] King P *et al.* The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 643-48.
- [198] Ricci P *et al.* Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète : Etudes Entred 2001 et 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; 42-43 : 464-69.
- [199] Marissal JP *et al.* Assessment of the macroeconomic impact of treatment guidelines in type II diabetes mellitus in France, Étude CRESGE - LABORES, *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005 ; 53 : 1S67-78.
- [200] HAS. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [201] American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 5-20.
- [202] InVS. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [203] Notice Freestyle®. www.freestylediabete.fr. Consultée le 14 juillet 2013.

- [204] Harlaut AG. Les nouveaux lecteurs de glycémie. *Porphyre* 2013 ; 488 : 35-36.
- [205] Beaudeau JL, Durand G. Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives. 2^{ème} éd. Paris : Flammarion Lavoisier ; 2011.
- [206] HAS. Avis de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé concernant le lecteur freestyle Optium. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/freestyle_optium-21_fevrier_2012_4089_avis.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [207] ANSM. Choisir un lecteur en milieu hospitalier. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f7a3b618dcc73c5db1eeb49efa592d8b.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [208] InVS. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; 22 : 249-54.
- [209] Lim SS *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 ; 380 (9859) : 2224-226.
- [210] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006 ; 3 (11) : 442.
- [211] Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. L'état de santé de la population en France, 2009-2010. http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2009-2010.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [212] DREES. Les dépenses de prévention et les dépenses de soins par pathologie en France. Etudes et Résultats 2006. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er504.pdf>. Consulté le 14 juillet 2013.
- [213] CNAMTS. La pris en charge des pathologies cardio-vasculaires en Europe. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss201006_fic-10-4.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [214] InVS. Étude nationale nutrition santé, 2006. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf. Consultée le 14 juillet 2013.
- [215] Ferrieres J. Prévalence des différentes dyslipidémies en France. <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/0214.pdf>. Consulté le 14 juillet 2013.
- [216] Conseil scientifique des concours de l'internat en pharmacie. Valeurs biologiques usuelles. http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [217] NHS. Point-of-care testing for cholesterol measurement. <http://www.alere.co.uk/pdf/011209113233-PASA-CEP%2009020%20Buyers%20guide-POCT%20cholesterol%20instruments.pdf>. Consulté le 14 juillet 2013.
- [218] Mendez Gonzalez J, Bonet Marques R, Ordonez Llanos J. Lipid profile obtained in ambulatory subjects by three point -of-care devices. Comparison with reference methods. *Point of care* 2008 ; 7 (3) : 132.
- [219] Center for Disease Control and Prevention. Cholesterol Reference Method Laboratory Network. <http://www.cdc.gov/labstandards/crmln.html>. Consulté le 14 juillet 2013.

- [220] Mendez Gonzalez J, Bonet Marques R, Ordonez Llanos J. Lipid profile obtained in ambulatory subjects by three point -of-care devices. Comparison with reference methods. *Point of care* 2008 ; 7 (3) : 132.
- [221] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France, 2009-2010. http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2009-2010.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [222] Fédération Française de Cardiologie. Auto-mesure du cholestérol. www.fedecardio.org. Consulté le 14 juillet 2013.
- [223] InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2013. *Bull Epidemiol hebd* 2013 ; 22-23 : 241-66.
- [224] Bouchaud O. Médecine des voyages : Médecine tropicale. 3ème Ed. Elsevier Masson : Paris ; 2012.
- [225] OMS. Rapport 2011 sur le paludisme dans le monde. http://www.who.int/entity/malaria/world_malaria_report_2011/wmr2011_summary_keypoints_fr.pdf. Consulté le 25 juillet 2013.
- [226] Alonso PL, Tanner M. Public health challenges and prospects for malaria control and elimination. *Nature Med* ; 2013 : 19 (150-55).
- [227] Le Loup G, Malvy D. Paludisme d'importation. Elsevier Masson 2010.
- [228] OMS. Directives pour le traitement du paludisme. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf. Consulté le 15 aout 2013.
- [229] OMS. Universal access to malaria diagnostic testing. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502092_eng.pdf. Consulté le 15 aout 2013.
- [230] Fung AO, Damoiseaux R, Grundeen S, *et al.* Quantitative detection of PfHRP2 in saliva of malaria patients in the Philippines. *Malaria J* : 2012 ; 11 : 175-80.
- [231] Kawai S, Hirai M, Haruki K *et al.* Cross-reactivity in rapid diagnostic tests between human malaria and zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* infections. *Parasitol Intern* 2009 ; 58 : 300-2.
- [232] Wilson LM. Malaria rapid diagnostic test . *Clin Infect Dis* 2012; 54 (11) : 1637–41.
- [233] Abba K, Deek JJ, Olliaro PL *et al.* Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. *Syst Rev* 2011 ; 7 : 122.
- [234] WHO. Inaugural meeting of the malaria policy advisory committee to the WHO : conclusions and recommendations. *Malaria J* 2012 ; 11: 137.
- [235] Rakotoarivelo RA *et al.* Les tests de diagnostic rapide du paludisme en pratique quotidienne. *Rev Med Madag* 2012 ; 2 : 168-73
- [236] Angles A . Pharmacovigilance des médicaments antipaludiques. *Press Med* 2003 ; 32 : 106-13.
- [237] D'Acremont V, Kahama-Marro J, Swai N *et al.* Reduction of anti-malarial consumption after rapid diagnostic tests implementation in Dar es Salaam: a before-after and cluster randomized controlled study. *Malaria J* 2011 ; 10 : 107.
- [238] Faye, A., Ndiaye N, Diagne-Kamara M *et al.* Evaluation économique des tests de diagnostic rapide dans le traitement du paludisme. *Sante Publique* 2010 ; 22 : 617-23.

- [239] InVS. Cas importés de cinkungunya et de dengue en France métropolitaine. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3080. Consulté le 20 août 2013.
- [240] Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue : past, present and future prospects. *Clin Epidemiol* 2013 ; 20 : 299-09.
- [241] WHO. Dengue : guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf. Consulté le 20 août 2013.
- [242] Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002 ; 347 (7) : 505-16.
- [243] Dussart P, Cesaire R, Sall A. Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. Traité Elsevier Masson 2012.
- [244] HAS. Détection de l'antigène NS1 de la dengue. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/doc_rp_has_ns1.pdf. Consulté le 20 août 2013.
- [245] Alcon S, Talarmin A, Debruyne M, Falconar A, Deubel V, Flamand M. Enzyme-linked immunosorbent assay specific to Dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 (2) : 376-81.
- [246] INPES. Dengue et chikungunya. http://www.invs.sante.fr/content/download/38709/182322/version/1/file/doc_INPES_reperes_05_2012.pdf. Consulté le 20 août 2013.
- [247] Chaiyaratana W, Chuansumrit A, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. Evaluation of dengue nonstructural protein 1 antigen strip for the rapid diagnosis of patients with dengue infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64 (1) : 83-4.
- [248] Hang VT, Nguyet NM, Trung DT, Tricou V, Yoksan S, Dung NM , *et al.* Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis* 2009 ; 3 : 360.
- [249] Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D , *et al.* Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2 (8) : 280.
- [250] Haut Conseil de la Santé Publique. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110121_dengue.pdf. Consulté le 20 août 2013.
- [251] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ; 69 : 89-95.
- [252] Loi 2004-806 du 9 août 2004.
- [253] Sterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 ; 335 : 487-97.
- [254] Golay A, *et al.* Améliorer l'observance médicamenteuse. *Med Hyg* 2004 ; 62 : 909-13.
- [255] Horwitz RI, *et al.* Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990 ; 336 : 542-6.
- [256] DREES. Etude pilote pour l'estimation du risque iatrogène dans les établissements de santé en France. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud39a.pdf>. Consultée le 15 juillet 2013.

- [257] ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf. Consulté le 15 juillet 2013.
- [258] HAS. PPSPR : exemple de la gestion quotidienne des AVK. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ppspr_exemple__avk.pdf. Consulté le 15 juillet 2013.
- [259] HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [260] NHS. Point of care coagulometers for monitoring oral anticoagulation. <http://www.clinbiochem.info/buyersguideanticoag2008.pdf>. Consulté le 13 juillet 2013.
- [261] Allicar MP, Megas F *et al.* Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. *Presse Med* 2000 ; 29 (12) : 657–61.
- [262] Halimi S. Iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes: A damaging lack of data? *Médecine des maladies métaboliques* 2011 ; 5 (4) : 357-58.
- [263] Sacreau J. Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques. Th D Pharm, Grenoble ; 2011.
- [264] Collège des Enseignants en Endocrinologie. Diabète et Maladies Métaboliques. http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/CEEDMM/Poly2011/item%20206%20hypoglycemie.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [265] Institut national de Veille Sanitaire. Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques 2007-2010. http://www.invs.sante.fr/content/download/50089/213763/version/3/file/synthese_echantillon_representatif_personnes_diabetiques_entred_2007-2010.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [266] Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diab Care* 1998 ; 21 (3) : 35-8.
- [267] HAS. Traitements médicamenteux du diabète de type 2. http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/108_recommandations_bon_usage_diabete_type_2.pdf. Consulté le 13 juillet 2013.
- [268] HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf. Consulté le 14 juillet 2013.
- [269] Fouassier E. La Responsabilité juridique du pharmacien. Éd. PARIS : PARIS ; 2002.
- [270] Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie (J.O. du 6 mai 2012).
- [271] Ordre National des Pharmaciens. Recommandations pour l'aménagement des locaux de l'officine. <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/75149/480993/version/5/file/Recommandations+pour+le+am%C3%A9nagement+des+locaux+de+l'officine+2013.pdf>. Consulté le 15 juillet 2013.
- [272] Arrêté du 24 novembre 2003 relatif aux emballages des DASRI et assimilés et des pièces anatomiques d'origine humaine (J.O. du 26 décembre 2003).
- [273] Ministère de la santé et des sports. Déchets d'activité de soins à risques. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_Dasri_BD.pdf. Consulté le 15 juillet 2013.

- [274] HAS. Protocoles pluriprofessionnels des soins de premier recours . http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ppspr_guide_etapes_elaboration.pdf. Consulté le 7 juillet 2013.
- [275] Académie Nationale de Pharmacie. Recommandations concernant la formation des pharmaciens en éthique.
http://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_et_recommandations___Ethique_VF_2012.07.17.pdf. Consulté le 15 juillet 2013.
- [276] Association des étudiants en médecine français. Charte à l'interdisciplinarité dans les études de santé.
<http://www.anemf.org/IMG/pdf/charte.pdf>. Consultée le 16 juillet 2013.

ANNEXES



Serment des Apothicaïres



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Annexe 1

Brochure ANSM. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK



Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

Tél :

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

.....

.....

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

.....

.....

> Nom de l'AVK prescrit :

.....

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

> Indication thérapeutique :

.....

> Durée prévisible du traitement :

.....

Votre INR cible est de :

Il peut varier de : à

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

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **anticoagulant**.

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

Ce carnet est destiné à :

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

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

3

En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sous-dosé → thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

Une fois l'INR cible atteint, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

5

MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

Comment commencer votre traitement par AVK ?

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

Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.

Cet examen est indispensable.

4

6

COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

➤ Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

➤ En cas d'oubli, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle de prise. Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

➤ Toute modification de dose doit être décidée par un médecin, si possible celui qui suit votre traitement, et jamais de votre propre initiative.

➤ En déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

➤ Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine et remplacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

6

QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

➔ **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant

➔ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :

- saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
- présence de sang dans les urines,
- règles anormalement abondantes,
- apparition de « bleus » (hématomes),
- présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
- vomissements ou crachats sanglants,
- saignement qui ne s'arrête pas.

➔ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**

- fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
- pâleur inhabituelle,
- mal de tête ne cédant pas au traitement,
- malaise inexplicable.

Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

Cas particulier : la grossesse

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse**. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

7

LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR**, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

8

Annexe 2

Arrêté du 24 juin 2013. Supports d'accompagnement.

27 juin 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 11 sur 103

Date entretien 2 et nom du pharmacien :

Date entretien 3 et nom du pharmacien :

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
Poids			
Nom de l'AVK prescrit			
Nom du prescripteur			
Autres médicaments prescrits			
Autres médicaments/compléments alimentaires consommés par le patient			
Habitudes de vie pouvant interférer avec le traitement AVK (alimentation, difficultés à effectuer les contrôles d'INR, observance...)			
Historique de la prescription des AVK			
Difficultés motrices/cognitives/sensorielles			
Laboratoire qui dose habituellement l'INR			
Le patient a-t-il un carnet de suivi et une carte AVK ?			
Demander au patient comment il vit globalement son traitement			

1. Notions générales sur le traitement AVK

Principes du traitement

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
1. Le patient sait-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient sait-il pourquoi « nom de la spécialité AVK prescrite » lui a été prescrit ? Si oui, est-il capable de restituer en termes simples l'indication thérapeutique ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient sait-il si ce médicament comporte certains risques ? Si oui, le patient les connaît-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient connaît-il la dose qu'a prescrite son médecin ? Si oui, la respecte-t-il ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient sait-il à quelle heure il doit prendre ce médicament et qu'il faut le prendre tous les jours à la même heure ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. Le patient sait-il quoi faire en cas d'oubli ? Si oui, explicitiez.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
7. Le patient sait-il qu'il est important : - de noter les prises sur son carnet de suivi ? - de noter tout oubli éventuel dans son carnet de suivi ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Surveillance biologique du traitement

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
8. Le patient connaît-il la valeur de son INR cible ? Si oui, quelle est-elle ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
9. Le patient sait-il que le dosage de l'INR doit être effectué impérativement selon le calendrier établi par le médecin et toujours dans le même laboratoire ? Vérifiez avec le patient qu'il dispose bien du calendrier de suivi de son INR.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
10. Le patient sait-il pourquoi il faut doit faire sa prise de sang pour dosage de l'INR, le matin (transmission au médecin) ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Le patient sait-il que, dès qu'il la connaît, il doit immédiatement noter la valeur de l'INR dans son carnet de suivi et appeler son médecin si cette valeur de l'INR sort de la fourchette ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
12. A quelle fréquence le patient réalise-t-il le contrôle de l'INR ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Surveillance de l'apparition des signes évocateurs d'une dose trop élevée

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
13. Le patient connaît-il les signes évocateurs d'un surdosage et la conduite à tenir ? – signes plus inquiétants : sang dans les urines, sang dans les selles, selles noires et nauséabondes, crachats sanglants, vomissements sanglants, épistaxis, saignement persistant ; – signes trompeurs : fatigue, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicable ; – signes banals : saignement des gencives, saignement de nez, hémorragie conjonctivale, règles exceptionnellement abondantes, hématomes.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
14. Lui est-il déjà arrivé de ressentir certains de ces signes ? Si oui, qu'a-t-il fait ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Les autres médicaments

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
15. Hormis ce traitement, le patient prend-il d'autres médicaments ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16. Le patient connaît-il les médicaments qui sont contre-indiqués avec son traitement ? Si oui, peut-il citer des médicaments d'usage courant contre-indiqués avec son traitement ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Arrive-t-il au patient de prendre, sans avis médical ou conseil pharmaceutique, d'autres médicaments qu'il a par exemple dans son armoire à pharmacie ? Si oui, lesquels ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Vie quotidienne et alimentation

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
17. Le patient connaît-il les précautions à prendre pour minimiser le risque hémorragique dans la vie quotidienne (prévention des chocs et blessures lors d'activités sportives ou de loisirs) ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
Peut-il en citer 3 ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Le patient connaît-il les règles à suivre en matière d'alimentation et les principaux aliments riches en vitamine K ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
19. Le patient sait-il qu'il ne doit pas prendre certaines tisanes, ni de complément alimentaire sans en parler à son médecin ou son pharmacien ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Les professionnels de santé

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
20. En dehors de son médecin ou de son pharmacien, quels autres professionnels de santé le patient rencontre-t-il ?			
21. Le patient leur présente-t-il la carte « je prends un traitement anticoagulant par AVK » qui lui a été remise ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
22. Le patient sait-il qu'il doit tenir informé son médecin traitant de toute intervention médicale (extraction dentaire, petite chirurgie, etc.) ou changement dans sa situation (par exemple survenue d'une grossesse) ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

2. Conclusion pour le patient

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
23. Le patient a-t-il des questions ? Si oui, lesquelles ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

3. Conclusion pour le pharmacien

	ENTRETIEN 1	ENTRETIEN 2	ENTRETIEN 3
24. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative			
25. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient			
26. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant			
27. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
28. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
29. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

4. Suivi de l'accompagnement

Convenir avec le patient des modalités de suivi de l'accompagnement. Envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.

Insister sur l'importance du suivi biologique.

Annexe 3

Arrêté du 11 juin 2013.

Autorisation d'utilisation de TROD par corps de métier.

Tableau n° 1

TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES réalisés par les infirmiers en application du 39° de l'article R. 4311-5 du code de la santé publique	
Tests	Conditions d'utilisation
Test urinaire de recherche de la protéinurie, cétonurie, glycosurie, bilirubinurie, urobilinogénurie, nitriturie, pH urinaire, densité urinaire, leucocyturie, hématurie	Surveillance d'anomalies urinaires
Test capillaire d'évaluation de la glycémie	Repérage d'une hypoglycémie, d'un diabète ou éducation thérapeutique d'un patient

Tableau n° 2

TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES utilisés par les sages-femmes	
Tests	Conditions d'utilisation
Test vaginal de rupture prématurée des membranes fœtales (membranes de la cavité amniotique)	Orientation diagnostique en faveur d'une rupture des membranes chez une femme enceinte
Test transcutané d'évaluation de la bilirubinémie.	Surveillance de la photothérapie chez le nouveau-né
Test urinaire de recherche de la protéinurie, cétonurie, glycosurie, bilirubinurie, urobilinogénurie, nitriturie, pH urinaire, densité urinaire, leucocyturie, hématurie	Surveillance et repérage d'anomalies urinaires en particulier en faveur d'une infection urinaire ou d'un diabète
Test capillaire d'évaluation de la glycémie	Repérage d'une hyperglycémie
Mesure transcutanée des paramètres d'oxygénation	Surveillance des femmes sous péridurale et des nouveaux-nés

Tableau n° 3

TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES utilisés par les médecins ou sous leur responsabilité par un autre professionnel de santé	
Tests	Conditions d'utilisation
Test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A	Orientation diagnostique en faveur d'une angine bactérienne
Test naso-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe	Orientation diagnostique en faveur d'une grippe
Test capillaire de détection de l'état immunitaire vis-à-vis du tétanos.	Orientation état immunitaire vis-à-vis du tétanos
Test vaginal de rupture prématurée des membranes fœtales (membranes de la cavité amniotique)	Orientation diagnostique en faveur d'une rupture des membranes chez une femme enceinte

15 juin 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 10 sur 157

TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES utilisés par les médecins ou sous leur responsabilité par un autre professionnel de santé	
Tests	Conditions d'utilisation
Test transcutané d'évaluation de la bilirubinémie.	Surveillance de la photothérapie chez le nouveau-né
Mesure transcutanée des paramètres d'oxygénation	Surveillance en continu ou en discontinu des paramètres vitaux
Test capillaire d'évaluation de la glycémie et de la cétonémie	Repérage d'une hypoglycémie, d'un diabète ou éducation thérapeutique d'un patient
Test urinaire de recherche de la protéinurie, cétonurie, glycosurie, bilirubinurie, urobilinogénurie, nitriturie, pH urinaire, densité urinaire, leucocyturie, hématurie	Repérage d'anomalies urinaires en particulier en faveur d'une infection urinaire ou d'un diabète

Tableau n° 4

TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES utilisés par les pharmaciens d'officine dans un emplacement de confidentialité	
Tests	Conditions d'utilisation
Test capillaire d'évaluation de la glycémie	Repérage d'une hypoglycémie, d'un diabète ou éducation thérapeutique d'un patient
Test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A	Orientation diagnostique en faveur d'une angine bactérienne
Test naso-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe	Orientation diagnostique en faveur d'une grippe

Annexe 4

Arrêté du 11 juin 2013. Protocole d'assurance qualité

PROCÉDURE D'ASSURANCE QUALITÉ APPLICABLE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ RÉALISANT LES TESTS OU RECUEILS ET TRAITEMENTS DE SIGNAUX BIOLOGIQUES

Une procédure d'assurance qualité est rédigée par le professionnel réalisant les tests ou recueils et traitements de signaux biologiques. Cette procédure comporte deux parties : une fiche à remplir une seule fois dont un modèle-type figure en annexe III et les modalités de traçabilité de l'utilisation de chaque test pour chaque patient qui nécessite d'inscrire ces éléments dans chaque dossier patient ou dans le cahier de liaison ou de suivi du patient à domicile.

1° La fiche comporte les éléments suivants :

- la formation accomplie pour pratiquer le test ou recueil et traitement de signaux biologiques ;
- les modalités de respect des recommandations du fabricant du test ou recueil et traitement de signaux biologiques ;
- les modalités pour la communication appropriée du résultat du test rapide au patient ;
- les modalités d'élimination des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI) ;
- Les modalités de contrôle des appareils de mesure utilisés.

2° Les modalités de la traçabilité des résultats des tests pour chaque patient nécessitent d'inscrire dans chaque dossier de patient ou dans le cahier de liaison ou de suivi du patient à domicile :

- le résultat du test avec les unités utilisées ;
- les informations concernant le dispositif médical de diagnostic *in vitro* utilisé ;
- le numéro de lot du test utilisé ;
- le cas échéant, le numéro de lot de l'appareil de mesure ;
- la date et l'heure de réalisation ;
- l'identification de l'opérateur.

ANNEXE III

MODÈLE TYPE DE FICHE DE PROCÉDURE D'ASSURANCE QUALITÉ POUR LA RÉALISATION DES TESTS D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Nom de la structure d'exercice du ou des professionnel de santé concernés.

Objet :

Cette procédure vise à décrire ce qui est mis en place pour la réalisation d'un test d'orientation diagnostique.

Description de la réalisation pratique du test :

Le professionnel utilisant ce test note dans cette fiche que :

- le test utilisé est le test... (marque, référence) ;
- il se réalise au moyen d'un prélèvement... (capillaire, pharyngé, urinaire...);
- la notice du fabricant est annexée à cette présente fiche ;
- il a pris connaissance de la notice avant utilisation du test ;
- le test et les consommables utilisés sont éliminés... (dans la filière des DASRI).

Communication des résultats :

Le professionnel s'engage dans cette fiche à bien informer le patient que le résultat ne constitue qu'une orientation diagnostique.

Modalité de contrôle des appareils de mesure utilisés :

Lorsque ce test nécessite un appareil de mesure, le professionnel précise, sur la fiche de vie du dispositif mentionnée au 5° de l'article R. 5212-28 :

- les contrôles internes effectués, les dates et les résultats et la fréquence de réalisation des contrôles ;
- les contrôles externes effectués s'ils existent, les dates et les résultats, les numéros de lot et la fréquence de réalisation.

Date de validation de la procédure :

Nom, prénom, signature, du rédacteur et des personnes réalisant les tests d'orientation diagnostiques.

Annexe 5
Résultats de l'évaluation par les ARS
des missions réalisées par les pharmaciens d'officine.
Rapport IGAS 2011.

2.1. Renseignements généraux

- Indicateurs d'activité de l'officine
 - Nombre de clients par jour (moyenne sur le mois M-1): 240
 - Nombre de factures subrogatoires par jour (moyenne sur le mois M-1): 142
- Forme d'exercice
 - Société : 62,10%
 - Individuelle : 37,90%
- Existence d'un système qualité formalisé
 - Responsable d'assurance qualité désigné
 - Oui : 29,03%
 - Procédures écrites
 - Oui : 34,68%

 - Enregistrement (au minimum 2 enregistrements suivis : exemple fiche retrait lot complétée, température au minimum)
 - Oui : 62,50%
- Dossier Pharmaceutique mis en place
 - Oui : 67,34 %
 - Nombre de dossiers créés le mois précédent : 37,07
 - Nombre de dossiers alimentés le mois précédent : 739,66

2.2. Personnel

- Nombre de pharmaciens (y compris titulaire) en ETP [*chaque titulaire compte pour 1 ETP*] : 2,44
- Nombre de préparateurs en ETP : 2,66
- Autres personnels en ETP : 1,30
- Port effectif du badge
 - Pharmaciens titulaires : 54%
 - Autres personnels (préparateurs, pharmacien) : 81,86%
- Formation continue
 - Pharmaciens (nombre d'heures en 2010) [*sont prises en compte uniquement les formations inscrites sur le carnet de FC ou présentation de justificatifs nominatifs*] :
 - Nombre d'heures de formation « techniques pharmaceutiques » : 8,37
 - Nombre d'heures de formation management : 0,79
 - Nombre d'heures de formation commerciale : 1,69
 - Préparateurs (nombre d'heures en 2010)
 - Nombre d'heures de formation « techniques pharmaceutiques » : 6,06
 - Nombre d'heures de formation commerciale : 1,81

2.4. Missions

2.4.1. Missions actuellement réalisées

- **Dispensation des médicaments sur prescription**
 - Contrôle des ordonnances
 - Existence d'une procédure écrite

- Oui : 5,65%
 - Existence d'enregistrement
 - Oui : 10,08%
 - Nombre d'enregistrements semaine N-1 : 32,26
- Intervention pharmaceutique relative à la prescription : 1,97%
 - Motif d'intervention sur les ordonnances (nb/nb total d'ordonnances)
NB : 163 695 ordonnances ont été dispensées et constituent l'échantillon
 - Lecture : 0,81 %
 - Erreur de médicament : 0,17%
 - Posologie : 0,32 %
 - Interaction : 0,31 %
 - Autre erreur : 0,36 %
 - Mode de résolution
 - Historique du patient : 47,50%
 - Dossier Pharmaceutique : 6,49%
 - Appel du prescripteur : 46,01%
 - Suites apportées à la prescription, après contact avec le prescripteur (nombre par semaine)
 - Maintien de la prescription originale : 38,96%
 - Complément de la prescription (exemple : posologie absente) : 23,11%
 - Modification de la prescription : 35,11%
 - Refus de délivrer : 2,81%
- Qualité de la relation avec les médecins lors des contacts professionnels (ressenti)
 - Facilité pour les joindre (échelle de 1 à 10)
 - Médecin généraliste de proximité : 8,05
 - Hospitalier : 4,43
 - Autre : 6,53

- Qualité de la relation (échelle de 1 à 10)
 - Médecin généraliste de proximité : 8,42
 - Médecin Hospitalier : 6,90
 - Autre : 7,30
- Sollicitations sans prescription réglementaire pour les médicaments à prescription médicale obligatoire
 - Sollicitation sans ordonnance : 1,13%
 - Sollicitation avec une fausse ordonnance : 0,01%
 - Sollicitation avec une ordonnance « rectifiée » : 0,06 %
 - Sollicitation avec une ordonnance déjà délivrée, sans renouvellement prévu : 0,51%
- Sollicitation dans le cas d'un traitement chronique date dépassée : 0,66%
- Sollicitation pour des contraceptifs oraux, durée supplémentaire non renouvelable de six mois : 0,52%
- Opinion Pharmaceutique
 - Existence d'une Opinion Pharmaceutique formalisée
 - Oui : 11,29%
 - Nombre de fiches d'Opinion Pharmaceutique remplies au cours du 2nd semestre 2010 (moyenne pour les pharmacies qui rédigent une Opinion Pharmaceutique) : 11,97
- Conseil pharmaceutique (dans le cadre des prescriptions)
 - Existence de procédures écrites relatives au conseil pharmaceutique :
 - Oui : 10,89 %
 - Nombre de procédures conseil à disposition du personnel (moyenne pour les pharmacies qui en disposent) : 13,04
- Existence d'enregistrements relatifs aux erreurs de délivrance
 - Oui : 14,11%
 - Nombre d'erreurs recensées mois M-1 (pour les pharmacies qui les enregistrent) : 1,28

- **Espace de confidentialité**
 - Existence d'un local de confidentialité
 - Oui : 66,13%
 - Existence d'une zone isolée visuellement et phoniquement
 - Oui : 56,85%
 - Nombre de délivrances dans le local ou l'espace de confidentialité la semaine précédant l'enquête
 - Traitements de substitutions aux opiacés : 1,06
 - Médicaments à statut particulier : 0,62
 - Apprentissage de l'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux : 2,74
 - Autres produits de santé : 1,65

2.4.2. Nouvelles missions

- Accepteriez-vous d'être pharmacien correspondant (dans le cadre d'un contrat avec le médecin et le patient en vue du suivi des maladies chroniques incluant les renouvellement et modifications de posologie) ?
 - Oui : 94,35%
- **Bilan de médication**
 - Estimez-vous que ce soit utile ?
 - Oui : 95,56%
 - Estimez-vous que les patients seront favorables à la réalisation par un pharmacien de ce bilan ?
 - Oui : 83,47%
 - Seriez-vous prêt à la réaliser moyennement formation et rémunération ?
 - Oui : 92,34%
- **Actions de dépistage**
 - Etes-vous d'accord pour participer à une campagne de dépistage ?
 - Diabète :
 - Oui : 95,97%
 - Hypertension artérielle
 - Oui : 96,77%
 - Autres :
 - Oui : 92,34%

- **Education thérapeutique du patient et actions d'accompagnement**
 - Etes-vous d'accord pour participer à un programme d'éducation thérapeutique du patient et/ou des actions d'accompagnement ?
 - Oui : 92,34%

- **Suivi vaccinal et vaccination**
 - Estimez-vous utile le suivi vaccinal par le pharmacien ?
 - Oui : 92,74%

 - Estimez-vous que les patients seront favorables à la réalisation par un pharmacien de cette revue ?
 - Oui : 94,76%
 - Seriez-vous prêt à réaliser l'injection moyennant formation et rémunération ?
 - Oui : 67,74%

2.4.3. Rôle social

- Combien de temps passez vous par jour pour de l'écoute, du conseil, de l'orientation (en dehors de la délivrance, sans lien avec la délivrance de médicaments) ? : 2,99 h
- Nombre de clients concernés par jour : 36,41

Annexe 6

Exigences essentielles de la Directive 98/79/CE.

ANNEXE I

EXIGENCES ESSENTIELLES

A. EXIGENCES GÉNÉRALES

1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas, directement ou indirectement, l'état clinique et la sécurité des patients, la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes ni la sécurité des biens, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues. Les risques éventuels liés à leur utilisation doivent être acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

2. Les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la fabrication des dispositifs doivent se tenir aux principes de sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu.

Pour retenir les solutions les mieux appropriées, le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué:

- éliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),
- le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées pour les risques qui ne peuvent être éliminés,
- informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées.

3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière qu'ils puissent être utilisés aux fins prévues à l'article 1^{er}, paragraphe 2, point b), comme spécifié par le fabricant compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu. Ils doivent atteindre les performances, notamment, lorsqu'il y a lieu, en termes de sensibilité analytique, de sensibilité diagnostique, de spécificité analytique, de spécificité diagnostique, d'exactitude, de répétabilité, de reproductibilité, y compris la maîtrise des interférences connues pertinentes, et de limites de détection indiquées par le fabricant.

La traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage et/ou matériaux de contrôle doit être garantie par des procédures de mesure de référence existantes et/ou des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur.

4. Les caractéristiques et les performances visées aux points 1 et 3 ne doivent pas être altérées de façon à compromettre la santé ou la sécurité du patient ou de l'utilisateur et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie du dispositif indiquée par le fabricant lorsque ce dernier est soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation. Lorsque aucune durée de vie n'est indiquée, ces conditions s'appliquent à la durée de vie à laquelle on peut raisonnablement s'attendre pour un dispositif de ce type, compte tenu de la destination et de l'utilisation prévue dudit dispositif.

5. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées dans les conditions de stockage et de transport (température, humidité, etc.) tenant compte des instructions et des informations fournies par le fabricant.

B. EXIGENCES RELATIVES À LA CONCEPTION ET LA FABRICATION

1. Propriétés chimiques et physiques

- 1.1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer les caractéristiques et les performances visées à la partie A «Exigences générales». Une attention particulière doit être accordée à la possibilité d'une diminution des performances analytiques en raison d'une

Annexe 7

Exigences applicables aux autodiagnostic. Directive 98/79/CE.

7. Exigences applicables aux dispositifs destinés à des autodiagnostic

Les dispositifs destinés à des autodiagnostic doivent être conçus et fabriqués de manière à avoir des performances en rapport avec leur destination compte tenu des aptitudes et des moyens dont disposent les utilisateurs ainsi que des variations auxquelles on peut raisonnablement s'attendre dans la technique et l'environnement des utilisateurs. Les informations et les instructions fournies par le fabricant doivent être faciles à comprendre et à appliquer par l'utilisateur.

7.1. Les dispositifs destinés à des autodiagnostic doivent être conçus et fabriqués de manière à:

- assurer que le dispositif est facile à utiliser par l'utilisateur profane prévu dans toutes les phases de la manipulation

et

- réduire autant que possible le risque d'erreurs de la part des utilisateurs dans la manipulation du dispositif et dans l'interprétation des résultats.

7.2. Les dispositifs destinés à des autodiagnostic doivent, dans les limites du raisonnable, comprendre un contrôle par l'utilisateur, c'est-à-dire une procédure lui permettant de vérifier, au moment de l'emploi, que le produit va fonctionner comme prévu.

Annexe 8

PPSPR dans le cadre du DNID

Carnet de suivi du patient - Diabète TYPE 2

(Cellule beige : Champs libres à compléter manuellement. Merci)

NOM du médecin traitant référent	
Téléphone	
NOM d'un autre professionnel de santé référent	
Sa spécialité	
Téléphone	

Informations (compléter manuellement)

NOM / Prénom	
Adresse	
Tél	

Antécédents du patient

Ophtalmologique	
Néphrologique	
Dentaire	
Cardio-vasculaire	
Podologique / neurologique	
Neurologique périphérique	

Objectifs thérapeutiques

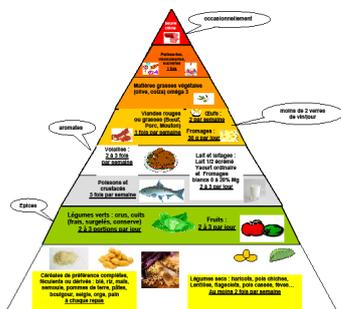
	1er bilan	2e bilan	3e bilan	4e bilan	5e bilan
HbA1c					
ETAT DE CET OBJECTIF					
DIETETIQUE					
ETAT DE CET OBJECTIF					
ACTIVITE PHYSIQUE					
ETAT DE CET OBJECTIF					
TABAGISME					
ETAT DE CET OBJECTIF					
RESSENTI DU PATIENT					
ETAT DE CET OBJECTIF					

Texte libre des difficultés rencontrées *(à remplir par le patient)*

Carnet de suivi du patient - Diabète TYPE 2

(Cellule beige : Champs libres à compléter manuellement. Merci)

Stratégie thérapeutique (compléter manuellement)



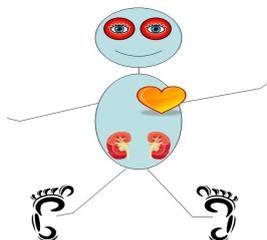
	1er bilan	2e bilan	3e bilan	4e bilan	5e bilan
Traitement					

Traitement médicamenteux spécialité et DCI

Résultats entretiens, examens cliniques et complémentaires

	1er bilan	2e bilan	3e bilan	4e bilan	5e bilan
HbA1c					
PAS (en mm Hg)					
IMC (calcul automatique)					
LDL chol (en grammes par litre)					
Clairance créatinine (calcul automatique)					
Microalbuminurie					
Fond d'oeil					
ECG					

Flécher (à la main) l'organe à surveiller



Commentaires libres de la part du médecin (par rapport à son fléchage)

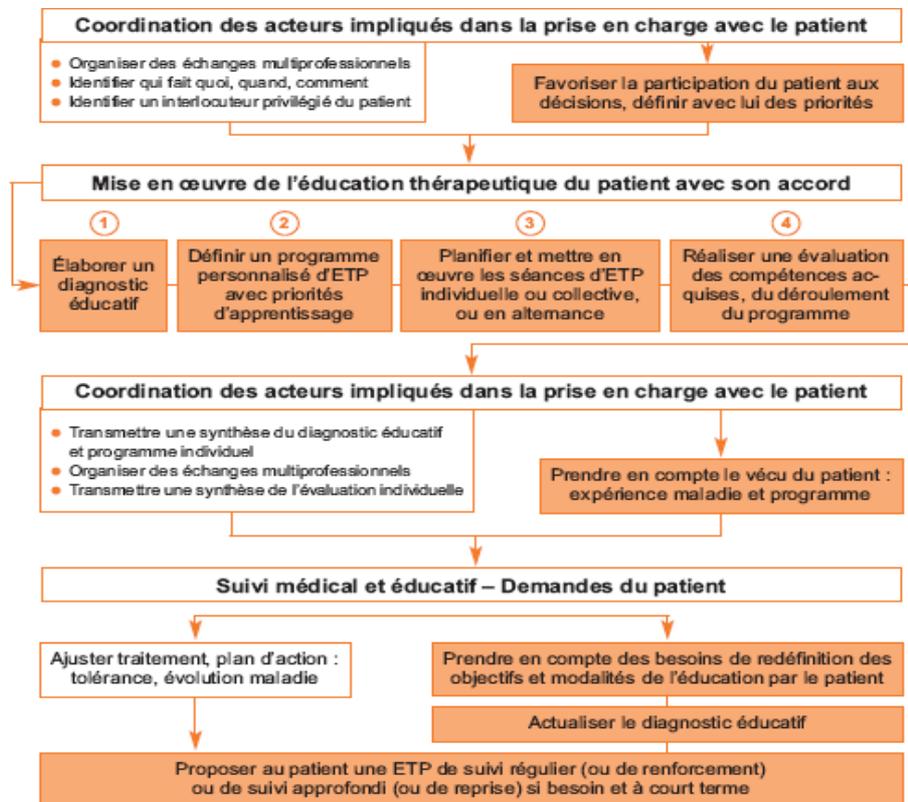
Programmation trimestrielle (compléter manuellement)

	Date du 1er trimestre	Date du 2ème trimestre	Date du 3ème trimestre	Date du 4ème trimestre
HbA1c				
Examen des pieds				

Programmation annuelle (compléter manuellement)

	Date des prochains examens			
Examen Urine				
ECG / Cardiologue				
Consultation Ophtalmologique				

PRINCIPES DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE



Source : Guide méthodologique HAS-Inpès : structuration d'un programme d'ETP dans le champ des maladies chroniques : page 16, Juin 200 et recommandation ETP juin 2007 p 37,

TABLEAU 3 : ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	↓ INSULINE ± ADO + MHD Etape 5 ↓ INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

ADO = antidiabétiques oraux IAG = Inhibiteurs des alpha-glucosidases, SU = sulfamides hypoglycémisants, insuline + ADO = mise à l'insuline : intermédiaire ou lente le soir ; insuline fractionnée : > 1 injection / J soit 2 à 4 / J MHD = mesures hygiéno-diététiques

Fiche de suivi

PRISE EN MAIN

IDENTITE DU PATIENT PROFESSIONNELS DE SANTE REFERENTS

Maison de santé:		NOM du médecin traitant référent
Région:		Téléphone
Code du patient:		
Coordonnées actualisées du patient ?		NOM d'un autre professionnel de santé référent
Taille (en m):		Sa spécialité
Antécédents familiaux:		Téléphone
Difficultés psychosociales:		
Age:		
Sexe:		

Evaluation des risques - Antécédents

Ophthalmologique	
Néphrologique	
Dentaire	
Cardio-vasculaire	
Podologique / neurologique	
Neurologique : fonctions cognitives	
Neurologique périphérique	

Consultation bilan :

	1er "Bilan"	2ème bilan	3ème bilan	4ème bilan
Date (Exemple : 01/05/08)				
Intervenants				

Résultats entretiens, examens cliniques et complémentaires

Activité physique				
HbA1c				
PAS (en mm Hg)				
PAD (en mm Hg)				
Poids (en kg)				
IMC (calcul automatique)				
LDL chol (en grammes par litre)				
Créatinine (en micro moles par litre)				
Clairance créatinine (calcul automatique)				
<u>selon MDRD</u>				
Microalbuminurie				
Fond d'oeil				
ECG				
Examen cutané du pied gauche				
Examen cutané du pied droit				
Pouls pédieux gauche				
Pouls pédieux droit				
Pouls tibial postérieur gauche				
Pouls tibial postérieur droit				
Grade podologique				
Contrôle dentaire				

Annexe 9

PPSPR dans le cadre des AVK

Page : 4 / 33
PRISE EN MAIN

Date du jour **09/09/13**

FICHE DE SUIVI A.V.K.

CODE COULEUR Texte libre Ne pas toucher Liste de choix Changement molécule

IDENTITE DU PATIENT **LES REFERENTS (PROFESSIONNELS DE SANTE & PROCHE DU PATIENT)**

Maison de santé

Région

Contournées actualisées du patient ? TEL

Codi du patient

Sexe

Date de naissance JJ MM AAAA

Âge :

NOM du médecin traitant

Son téléphone

NOM d'un autre professionnel de santé référent

Sa spécialité

Téléphone

NOM d'un autre médecin référent

Téléphone

NOM d'une personne référente

Son téléphone

GESTION DES RISQUES: Vérifier l'absence de contre indications absolues ou relatives

	résultat post investigation	Examens complémentaires
Grossesse	<input type="text"/>	NFS <input type="text"/>
Risque antécédent hémorragique	<input type="text"/>	INR de référence <input type="text"/>
Insuffisance hépatique sévère	<input type="text"/>	SGOT <input type="text"/>
Galactosémie congénitale	<input type="text"/>	SGPT <input type="text"/>
Insuffisance rénale sévère	<input type="text"/>	clearance créatinine <input type="text"/>
Associations médicamenteuses	<input type="text"/>	
Niveau de compréhension du patient ou du référent	<input type="text"/>	
Risque psychosocial	<input type="text"/>	

INDICATIONS THERAPEUTIQUES & TRANSITOIRES

Indications thérapeutiques	OUI / NON	Indications thérapeutiques	OUI / NON	Indications thérapeutiques	OUI / NON	Indication thérapeutique	OUI / NON
Épisode thromboembolique veineux/Prélobite	<input type="text"/>	Valve cardiaque bioprothèse	<input type="text"/>	Pathologie cardiaque	<input type="text"/>	Troubles de la coagulation	<input type="text"/>
Embole pulmonaire	<input type="text"/>	Valve cardiaque mécanique	<input type="text"/>	Arythmie par fibrillation auriculaire	<input type="text"/>		

Si indication transitoire, jusqu'à la date du :

JJ	MM	AAAA
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Nbre de JJ restant Informations/rappels

INR Cible min	INR Cible max
<input type="text"/>	<input type="text"/>

CONSULTATION D'EDUCATION THERAPEUTIQUE	1er ETP	2e ETP	3e ETP	4e ETP	5e ETP
Date (JJ/MM/AAAA)	<input type="text"/>				
Intervenants	<input type="text"/>				
Etapas en cours	<input type="text"/>				

FICHE DE SUIVI A.V.K.

Page : 51/33

PRISE EN MAIN

Date du jour 09/09/13

SUIVI INR MODIFICATIONS DU TRAITEMENT	1er bilan	2e bilan	3e bilan	4e bilan	5e bilan
DATE INR REALISE Date (JJMM/AAAA)					
Intervenant qui modifie la dose					
Intervenant qui appelle le patient					
Résultat INR	4	3			
DCI et SPECIALITE					
Justification (Pour passer à la ligne, faire ALT ENTREE)					
POSOLOGIE INITIALE ex: 1,25					
Justification					
POSOLOGIE MODIFIEE ex: 1,50					
Justification, dont VIT K					
DATE PREVISIONNELLE INR RYTHME regulier à 14 JOURS					
RYTHME INR EXCEPTIONNEL en jours(1, 3, 7, 21, 28)					
DATE INR EXCEPTIONNEL DEMARRAGE TTT ou autre					
Justification (Pour passer à la ligne, faire ALT ENTREE)					
INTERACTIONS ALIMENTAIRES & MEDICAMENTEUSES OU EVENEMENTIELLE					
DATE (JJMM/AAAA)					
Commentaires (Pour passer à la ligne, faire ALT ENTREE)					
FACTEURS ALIMENTAIRES					
DATE (JJMM/AAAA)					
Commentaires (Pour passer à la ligne, faire ALT ENTREE)					
MEDICAMENTS A RISQUE	AUCUN				
DATE (JJMM/AAAA)					
Commentaires (Pour passer à la ligne, faire ALT ENTREE)					
EVENEMENT A RISQUES					

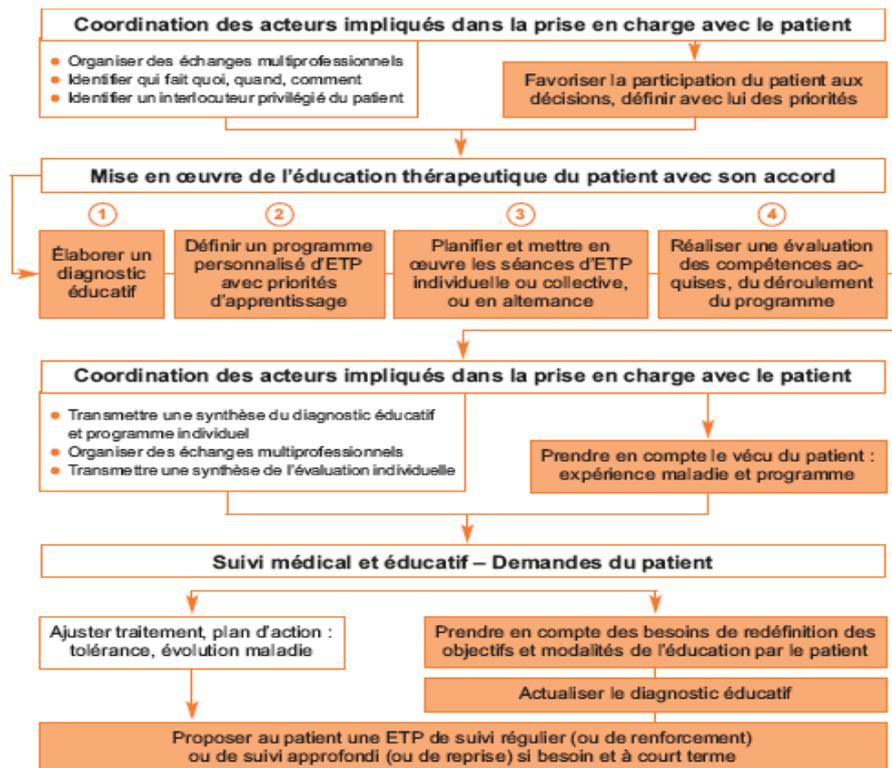
ALERTES COLOREES	BLANC	Hors zone thérapeutique attendue
-------------------------	--------------	----------------------------------

VERT	Zone thérapeutique attendue
-------------	-----------------------------

ROUGE	Zone thérapeutique à risque majeur
--------------	------------------------------------

PRINCIPES DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Source : Guide méthodologique HAS-Inpès : structuration d'un programme d'ETP dans le champ des maladies chroniques : page 16, Juin 200 et recommandation ETP juin 2007 p 37).



Attitudes en vue d'un acte chirurgical programmé

Exemple de relais préopératoire AVK-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé*

INR, déterminé 7 à 10 j avant, dans la fourchette thérapeutique

J-5 : dernière prise de fluindione/warfarine

J-4 : pas de prise d'AVK

J-3 : première dose d'HBPM curative SC ou HNF SC le soir

J-2 : HBPM x 2/j SC ou HNF SC x 2 ou 3/j

J-1 : hospitalisation systématique

- HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HNF SC j de la veille de l'intervention
- Ajustement de l'anticoagulation en fonction du bilan biologique : si INR \geq de l'intervention, prise de 5 mg de vitamine K *per os*

J0 : chirurgie

Source . Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et de saignements chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier. Recommandations professionnelles, synthèse et document destiné aux MG ; GEHT- HAS, Avril 2008

Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre l'AVK*

Certaines chirurgies ou certains actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent être réalisés chez des patients traités par AVK dans la zone thérapeutique usuelle (INR compris entre 2 et 3). Le traitement par AVK peut être poursuivi après avoir vérifié l'absence de surdosage.

Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption de l'AVK.

Ces situations concernent :

- la chirurgie cutanée (grade C) ;
- la chirurgie de la cataracte (grade C) ;
- les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique (cf. annexe 1) ;
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire (se rapporter aux recommandations de la Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale : www.societechirbuc.com) ;
- certains actes d'endoscopie digestive (se rapporter aux recommandations de la Société française d'endoscopie digestive : www.sfed.org).

Dans les autres cas, l'arrêt des AVK ou leur antagonisation en cas d'urgence est recommandé.

La valeur de 1,5 (1,2 en neurochirurgie) peut être retenue comme seuil d'INR en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques périopératoires.

Il est rappelé que les injections sous-cutanées peuvent être réalisées sans interruption de l'AVK mais que les injections intramusculaires présentent un risque hémorragique et sont déconseillées.

Source . Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et de saignements chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier. Recommandations professionnelles, synthèse et document destiné aux MG ; GEHT- HAS, Avril 2008

RÈGLES D'OR DE LA PRISE D'ANTIVITAMINE K

Document élaboré par le groupe pilote du thème, à partir des carnets de suivi de la maladie thromboembolique du réseau GRANTED ; et du carnet d'information et de suivi « vous et votre traitement par AVK » : Afssaps, Fédération française de cardiologie et Cespharm.

1. Respecter la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.

2. Ne pas oublier de faire pratiquer les contrôles d'INR, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.

3. Signaler la prise de traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).

4. Signaler la prise de traitement par AVK à l'entourage, famille et amis et penser à l'**afficher sur son pare brise ou son deux roues** (autocollant prévention routière sur le site :

5. Si un saignement survient, contacter rapidement le médecin traitant, le 15, ou aller aux urgences les plus proches.

6. Remplir un carnet de traitement à chaque INR (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), noter tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation. (cf feuille questions réponses)

7. Une alimentation équilibrée une consommation modérée d'alcool sont compatibles avec la prise d'AVK. Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.

8. Prendre l'avis du médecin traitant AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.

9. Ne pas modifier ni arrêter un traitement AVK sans l'accord préalable d'un médecin.

10. L'équilibre de l'INR est obtenu en maintenant, éventuellement, un traitement habituel qui doit être continué.

11. Toute prise de nouveaux médicaments requiert un avis du médecin traitant ou du pharmacien.

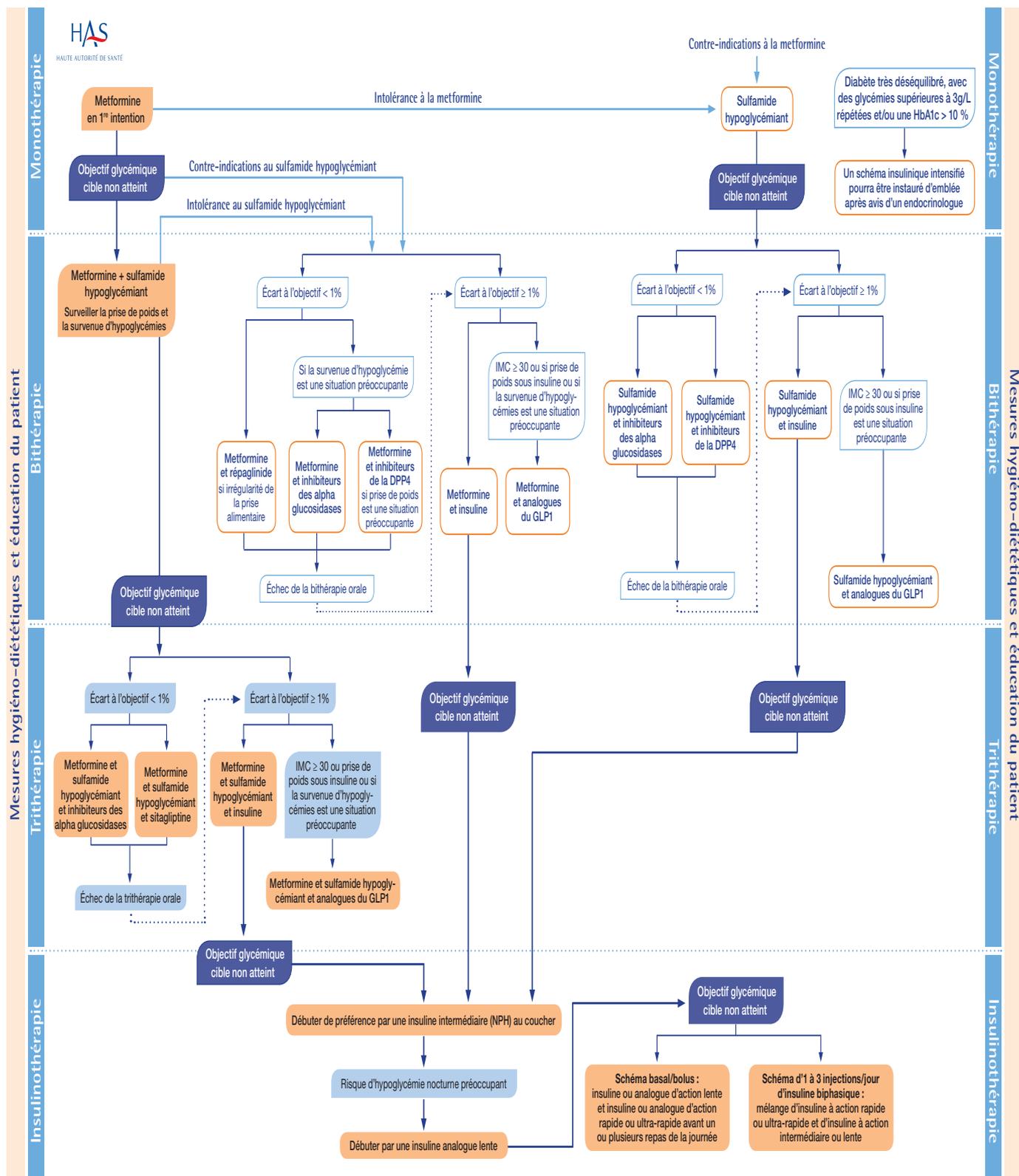
Proscrire toute automédication : pas de médicament, même disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances**, y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine..), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.

Le paracétamol n'influe pas sur l'INR, quand on ne dépasse pas 3g/j; mieux vaut cependant prendre conseil auprès du médecin ou du pharmacien

12. prudence dans la vie quotidienne : éviter les sports violents, de combat, rugby, alpinisme, VTT.. ; **prudence lors de manipulation d'objets tranchants ou d'activités à risque de chute ; avis médical avant toute injection** intra-musculaires ou intra-articulaires **ou extractions dentaires**

Annexe 10

Algorithme de traitement du diabète.



**L'ISPB – FACULTE DE PHARMACIE DE LYON ET L'UNIVERSITE CLAUDE
BERNARD LYON 1 N'ENTENDENT DONNER AUCUNE APPROBATION NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES ; CES OPINIONS
SONT CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS.**

RANNOU Emilie

Les tests rapides d'orientation diagnostique à la pharmacie d'officine : étude prospective.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2013, 275p.

RESUME

Aujourd'hui, le pharmacien d'officine est confronté à un certain nombre de problématiques économiques multicausales. En plus de ce climat précaire, de nouvelles missions lui ont été assignées depuis la loi HPST. Outre la dispensation de médicaments, le pharmacien d'officine effectue désormais des soins pharmaceutiques ancrés dans un schéma pluridisciplinaire. Ainsi, il est autorisé à réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique dans le cadre de la grippe, des angines et du diabète. L'utilisation de ces tests est en croissance constante en raison des progrès technologiques des concepteurs qui mettent à disposition des produits de plus en plus élaborés. Reposant sur des méthodes immunologiques, chimiques et biochimiques, ils présentent de nombreux avantages par rapport aux tests classiques, notamment la rapidité d'obtention d'un résultat fiable et la délocalisation de l'analyse. Néanmoins, en France, leur usage s'effectue principalement dans le cadre de l'auto-surveillance ou de l'autodiagnostic. Ainsi, l'étude prospective réalisée tend à montrer l'intérêt du rôle du pharmacien d'officine dans les soins de premier recours et dans la coordination pluridisciplinaire, par le biais de ces tests. Un certain nombre de leurs domaines d'application, répondant à des critères de praticabilité à l'officine, ont été retenus dans cette analyse. En outre, celle-ci propose l'utilisation de tests rapides dans le cadre de certaines pathologies, à l'officine, par des professionnels officinaux formés et dans un espace de confidentialité.

MOTS CLES

Test rapide
Pharmacie d'officine
HPST
Orientation diagnostique
Suivi thérapeutique

JURY

M. FRENEY Jean, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
M. CATALA Olivier, Professeur des Universités
M. MOREAU Raphaël, Docteur en Pharmacie
M. LEPORTIER Marc, Docteur en Pharmacie
Mme ROUX Eliane, Docteur en Médecine
Mme SIMONIN Marie-Anne, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 16 septembre 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR

9 rue du Ban - 52170 CHEVILLON