



BU bibliothèque Lyon 1

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

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



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

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

THESE n °118

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 04/12/2017 par

BENKIMOUN Rébecca

Née le 22 Décembre 1992 à LYON

**EVALUATION DU SAVOIR, SAVOIR-FAIRE ET SAVOIR-ÊTRE DES
PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS, VIS-A VIS DE LEUR TRAITEMENT
ANTI VITAMINE K, AVANT ET APRES ENTRETIEN
PHARMACEUTIQUE**

JURY

Madame le Professeur BOULIEU Roselyne, PU-PH

Madame le Docteur MOCH Céline, Pharmacien responsable

Monsieur le Docteur TRIOLAIRE Eric, Pharmacien titulaire en officine

Monsieur le Docteur CHUZEVILLE Michel, Médecin chef de service

Madame le Docteur PAILLET Carole, PH

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

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

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (AHU)

BIOPHYSIQUE

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)

Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

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

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (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 -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)

Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)

Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)

Monsieur Antoine ZILLER (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-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.

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.



REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Roselyne BOULIEU, je vous remercie d'avoir spontanément accepté de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également de m'avoir consacré de votre précieux temps à plusieurs reprises et de vos conseils pertinents. Vous avez eu la gentillesse de me faciliter les démarches administratives, jusqu'à vous déplacer personnellement à la scolarité. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Céline MOCH, je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de votre aide indispensable, de vos conseils avisés, de votre disponibilité, de votre relecture attentive et de votre patience tout au long de ce travail. Vous m'avez encadrée au départ au cours de mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année en cardiogériatrie, qui a été une source d'inspiration pour mon sujet de thèse. Je tiens tout particulièrement à vous remercier, d'avoir accepté le suivi de ma thèse à distance.

Monsieur le Docteur Eric TRIOLAIRE, je vous remercie pour votre soutien et votre accueil chaleureux dans votre officine, depuis mon 1^{er} stage d'initiation, jusqu'à mon stage de professionnalisation de 6^{ème} année où j'ai eu la chance d'inaugurer votre nouvelle officine. Vous m'avez encouragée tout au long de mes études, et m'avez permis d'appréhender au mieux mon métier de pharmacien d'officine. Je garderai un très bon souvenir de cette expérience enrichissante au sein d'une belle équipe. Merci d'avoir accepté la réalisation de cette étude dans votre officine, et d'avoir accepté de juger mon travail.

Monsieur le Docteur Michel CHUZEVILLE, je vous remercie pour votre accueil et votre encadrement au cours de mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année dans votre service de cardiogériatrie, dans lequel ma thèse a été initiée. Merci également d'avoir accepté la réalisation de cette étude dans votre service hospitalier. Merci de vos conseils précieux et d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

Madame le Docteur Carole PAILLET, je vous remercie de m'avoir intégrée et soutenu au cours de mon 1^{er} stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année en chirurgie vasculaire, pendant lequel nous avons travaillé sur la mise en place d'un protocole antalgique nécessaire dans ce service. Vous m'avez permis de découvrir le rôle et l'importance du pharmacien hospitalier. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon étude.

Papa, tu m'as transmis le goût du travail, de la rigueur et la volonté de persévérer dans les études. Tu as toujours été un exemple pour moi. Tes conseils pertinents en tant que père et médecin à la fois, me sont précieux au quotidien et pour ma future carrière professionnelle. Merci de m'avoir encouragée durant toutes mes études et d'avoir cru en moi. Merci également de ton aide et de tes conseils durant ce travail.

Maman, tu as toujours su m'encourager et me guider depuis ma tendre enfance et jusqu'à aujourd'hui dans les domaines qui me tiennent à cœur. Merci pour ton inconditionnel et irremplaçable soutien pendant toutes mes études. Merci de ton optimisme et pour toutes les forces que tu me transmets depuis toujours. Je n'oublierai jamais cette phrase : « tu auras un beau métier ma fille ». Notre relation mère-fille qui nous unit m'est indispensable, tu représentes pour moi la vraie maman idéale.

Aviel, merci mon frère pour ton soutien, et tes bons conseils à tous les niveaux. Tu as maintenant réussi ta thèse de médecine avec succès depuis exactement 2 ans. Tu as su être un exemple pour moi durant toutes mes études, et as contribué à ma motivation pour la rédaction de cette thèse. Tu remplis ton rôle de frère aîné à la perfection. Merci pour tout !

Raphaël, merci mon frère pour l'aide que tu as pu m'apporter dès le début de mes études. Après 8 longues années d'études tu arrives à la finalité avec une grande détermination et un courage exemplaire. Merci pour tous ces moments de rire et de complicité: « Pharmaciiaiiiiiiiiie ! ».

Johanna, merci ma petite sœur chérie, tu as toujours su me soutenir et m'encourager durant toutes mes études. Merci pour tes petites « séances beauté » qui m'ont permis de me divertir pendant mes pauses. Tu commences tes épreuves du bac cette année, et je suis sûre que tu y arriveras avec succès, de la même manière que ton brevet mention BIEN ! Je suis très fière de toi ma sœur.

Merci à toute ma famille et à tout mes amis, vous qui m'avez toujours encouragée tout au long de mes études. Je suis très touchée de votre présence, en ce jour inoubliable qui finalise mes 6 années d'études.

Meryl, merci infiniment de l'aide que tu m'as apporté pour l'impression et la reliure de cette thèse. Tu m'as consacré de ton temps précieux, toi qui démarre également la rédaction de ta thèse. Merci également pour tous ces bons moments passés ensemble avec **Arnaud** et **Jérôme** à la fac. Grace à votre agréable compagnie, je garderai un super souvenir de mes études passées avec vous !

Papi Raphaël, tu nous a quitté il y a plus d'un an, et tu as été à l'origine de mon choix du sujet de thèse. Tu as partagé notre quotidien pendant 3 ans, et tu as toujours cru en moi jusqu'à m'imaginer pharmacienne titulaire d'une « Pharmacie Rébecca ».

Je te dédie cette thèse papi... Tu nous manques.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	9
SOMMAIRE.....	13
ABREVIATIONS.....	17
DEFINITIONS.....	19
LISTE DES FIGURES.....	20
LISTE DES TABLEAUX.....	21
INTRODUCTION.....	22
PARTIE 1 – LES AVK : médicaments à marge thérapeutique étroite, et leur iatrogénie chez la personne âgée.....	24
1. LES MEDICAMENTS AVK.....	24
1.1. Présentation et épidémiologie.....	24
1.2. Structure chimique.....	25
1.3. La coagulation.....	26
1.4. Pharmacocinétique des AVK.....	27
1.5. Indications.....	28
2. L’IATROGENIE DES AVK.....	29
2.1. Deux principaux accidents iatrogènes.....	29
2.1.1. Accidents hémorragiques.....	29
2.1.2. Accidents thromboemboliques.....	30
2.2. Impact de l’iatrogénie.....	31
2.2.1. Iatrogénie et hospitalisation.....	31
2.2.2. Iatrogénie et AVK.....	31
2.2.3. Impact économique.....	32
2.3. Quelques explications sur l’iatrogénie des AVK.....	32
2.3.1. Mécanisme de l’iatrogénie des AVK.....	32
2.3.2. Comportement du patient envers son traitement.....	34

2.4.	Moyens mis en place pour limiter l'iattrogénie.....	37
2.4.1.	La surveillance biologique	37
2.4.2.	Les cliniques des anticoagulants (CAC).....	39
2.4.3.	Education thérapeutique.....	40
2.4.4.	Pillbox.....	41
2.4.5.	Logiciel d'ajustement des posologies.....	41
2.4.6.	Appareil d'automesure de l'INR.....	42
2.4.7.	Les recommandations destinées aux professionnels de santé.....	43
2.4.8.	Le DP et logiciel pharmaceutique des officines.....	44
2.4.9.	Carnet d'informations et de suivi du traitement.....	44
3.	LES PERSONNES AGEES, SUJETS A HAUT RISQUE IATROGENE.....	45
3.1.	Epidémiologie des AVK chez les sujets âgés.....	45
3.2.	Le risque hémorragique des AVK augmenterait avec l'âge.....	45
3.3.	La sensibilité du sujet âgé aux anticoagulants.....	46
3.3.1.	Facteurs pharmacocinétiques.....	46
3.3.2.	Facteurs pharmacodynamiques.....	47
3.3.3.	Autres facteurs.....	47

PARTIE 2: ACCOMPAGNEMENT ET SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE.....49

1.	LOI HPST DU 21 JUILLET 2009 : nouvelles missions du pharmacien d'officine.....	49
1.1.	La place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique.....	50
1.2.	L'accompagnement et le suivi du patient par le pharmacien.....	51
2.	LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES POUR LES PATIENTS CHRONIQUES ET LEUR REMUNERATION: La convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012, l'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux.....	52
2.1.	Les principes de l'entretien pharmaceutique.....	52
2.2.	Les patients bénéficiant de l'accompagnement pharmaceutique.....	53

2.3.	Les engagements du pharmacien.....	53
2.4.	Les supports de l'entretien pharmaceutique.....	54
2.4.1.	Le guide d'accompagnement.....	54
2.4.2.	La fiche de suivi patient de l'entretien.....	55
2.4.3.	Le carnet d'informations et de suivi du traitement par anti vitamines K.....	56
PARTIE 3 : L'ETUDE.....		57
1. MATERIEL ET METHODES.....		57
1.1.	Objectifs de l'étude.....	58
1.2.	Sélection des patients.....	58
1.2.1.	Population d'étude.....	58
1.2.2.	Recueil de données.....	59
1.2.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	60
1.2.4.	Critères de jugement.....	60
1.2.5.	Flow chart de l'étude.....	61
1.3.	Description de l'étude.....	62
1.4.	Méthode d'analyse statistique.....	65
1.5.	Ethique et cadre réglementaire.....	66
2. RESULTATS.....		67
2.1.	Caractéristiques sociodémographiques.....	67
2.2.	Répartition des types d'AVK.....	68
2.2.1.	A l'officine.....	68
2.2.2.	A l'hôpital.....	68
2.3.	Objectif principal : évaluation de l'impact de l'entretien pharmaceutique sur le savoir des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement AVK.....	69
2.3.1.	A l'officine.....	69
2.3.2.	A l'hôpital.....	71
2.4.	Comparaison des résultats à l'hôpital et à l'officine.....	73
2.4.1.	Comparaison des notes moyennes.....	73
2.4.2.	Comparaison de la répartition des notes par questions.....	74
2.4.3.	Comparaison des notes moyennes, en fonction du MMS.....	76
2.4.4.	Comparaison des notes moyennes en fonction de l'autonomie.....	77

2.5.	Evaluation de l'impact biologique des entretiens sur nos patients.....	78
2.5.1.	A l'officine.....	78
2.5.2.	A l'hôpital.....	79
3.	DISCUSSION.....	80
3.1.	Discussion des résultats principaux de l'étude.....	80
3.2.	Comparaison de l'étude à la littérature.....	81
3.3.	Limites et points forts de l'étude.....	83
3.3.1.	Limites.....	83
3.3.2.	Points forts.....	85
	CONCLUSION.....	87
	RESUME.....	89
	ANNEXES.....	91
	BIBLIOGRAPHIE.....	104

ABREVIATIONS

AVK : Anti Vitamines K

INR : International Normalised Ratio

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

FA : Fibrillation Auriculaire

HAS : Haute Autorité de Santé

ENEIS: Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

EIG : Effet Indésirable Grave

CAC : Cliniques des Anticoagulants

CESTA : Centre de Surveillance des Traitements Anti thrombotiques

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

CEPP : Commission d'Evaluation des Produits et Prestation

DP : Dossier Pharmaceutique

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

IR : Insuffisance Rénale

IH : Insuffisance Hépatique

IC : Insuffisance Cardiaque

HTA : Hypertension Artérielle

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

CESPARM : Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie française

USPO : Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine

MMS : Mini Mental Score

DEFINITIONS

-Savoir : le savoir se définit comme l'ensemble des connaissances acquises par l'apprentissage ou l'expérience. Il tend à s'enrichir, mais peut aussi se dégrader, et est utilisable et communicable. Tout être humain détient un savoir.

-Savoir-être : La notion de savoir-être se situe entre la connaissance et l'action. Son évaluation est portée sur la capacité d'un individu à utiliser des savoirs dans une situation donnée. On peut comparer cette notion à des « compétences comportementales » ou encore à des « savoirs comportementaux ».

-Savoir-faire : Le savoir-faire correspond à la mise en œuvre de l'expérience et des connaissances acquises. Il allie la connaissance et l'action. Il caractérise l'expertise pratique acquise grâce, à l'étude à la formation et à l'expérience. Le savoir-faire est évolutif.

-Personne âgée : Les personnes âgées sont réparties en deux groupes selon leur âge : les personnes âgées et les personnes très âgées. Ce deuxième groupe comprend les personnes de plus de 75 ans.

D'après la HAS, c'est autour de l'âge de 75 ans que la santé se dégrade durablement et que des vulnérabilités plus ou moins importantes apparaissent. C'est pour cette raison que nous avons choisis notre population d'étude à partir de 75 ans (1).

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure chimique des médicaments AVK, et de la vitamine K.

Figure 2 : Schéma général de l'hémostase

Figure 3 : Flow chart de l'étude

Figure 4 : Chronologie de l'étude

Figure 5: Répartition des types d'AVK en officine

Figure 6: Répartition des types d'AVK à l'hôpital

Figure 7: Comparaison des notes moyennes obtenues en officine et à l'hôpital

Figure 8: Répartition des notes par questions en Officine

Figure 9: Répartition des notes par questions à l'hôpital

Figure 10: Comparaison des notes moyennes par MMS, à l'officine et à l'hôpital

Figure 11: Comparaison des notes moyennes en fonction de l'autonomie, à l'officine et à l'hôpital

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : AVK commercialisés en France en 2017 et leurs indications

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

Tableau 3: Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR

Tableau 4 : Valeurs des INR cibles selon les indications

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des populations d'études

Tableau 6: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en pré et post entretien précoce réalisés en officine

Tableau 7: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en post entretien précoce et tardif réalisés en officine

Tableau 8: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en pré et post entretien précoce réalisés à l'hôpital

Tableau 9: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en post entretien précoce et tardif réalisés à l'hôpital

Tableau 10 : Moyennes des INR en pré et post entretien pharmaceutique en Officine

Tableau 11 : Moyennes des INR en pré et post entretien pharmaceutique à l'hôpital

INTRODUCTION

Les anti-vitamines K (AVK) sont des médicaments d'utilisation fréquente chez les personnes âgées. Ils sont utilisés dans les pathologies thrombotiques depuis de nombreuses années. Ce sont des médicaments indispensables, mais ont une marge thérapeutique étroite, ce qui leur confère une surveillance particulière inévitable.

Une étude américaine suggère entre 2000 et 2050, une multiplication par 2,5 le nombre de patients qui nécessitent un traitement anticoagulant au long cours. Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des maladies cardio-vasculaires en seraient les causes principales (2).

Pour les patients âgés, la prise en charge peut être encore plus complexe. En effet, les patients poly pathologiques, en particulier âgés, peuvent fréquemment se voir prescrire de nombreux médicaments (poly médication), ce qui multiplie les risques d'effets indésirables, et d'interactions médicamenteuses.

Un patient traité par AVK est exposé à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage, et la thrombose liée à un sous-dosage. Ces risques peuvent être graves, voire mortels. Il est donc important de bien surveiller le traitement pour qu'il soit équilibré.

Un des éléments permettant de limiter le risque hémorragique, tout en conservant un bénéfice anti-thrombotique, est d'optimiser l'équilibre du niveau d'anticoagulation grâce au suivi biologique (INR), mais le maintien d'un INR stable est souvent difficile.

Environ 600 000 patients sont traités par AVK en France chaque année (environ 1 % de la population). Les accidents hémorragiques des AVK viennent au 1er rang des accidents iatrogènes. Environ 17 000 hospitalisations par an sont dues aux complications hémorragiques des AVK (3).

Lors de la mise en place d'un traitement par AVK, tout patient doit recevoir des informations essentielles sur son traitement, y compris si la durée de traitement envisagée est de quelques semaines. Il est important qu'il comprenne le but du traitement, ses risques, les principes de l'INR et de l'adaptation de posologie, les adaptations éventuelles à son mode de vie, l'impact

de son alimentation, les principales interactions avec les médicaments, ainsi que la conduite à tenir en urgence, en cas d'accident. Cette information est transmise par le professionnel de santé.

Depuis le 28 juin 2013, les pharmaciens d'officines sont autorisés à réaliser le suivi des patients sous AVK en leur proposant des entretiens pharmaceutiques. Ceci leur permettrait de recevoir toutes les informations nécessaires à la bonne observance de leur traitement, afin de minimiser les risques iatrogènes (4).

Le patient joue un rôle déterminant dans le bon usage des AVK. Ainsi, il est indispensable qu'il connaisse les enjeux de ce traitement.

La qualité de la gestion des AVK par la personne âgée à domicile, est un des facteurs influençant le risque hémorragique ou thrombotique.

Nous avons ainsi souhaité évaluer le savoir, le savoir-faire et le savoir-être des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement anticoagulant par AVK avant et après entretien pharmaceutique, via un questionnaire.

PARTIE 1 - LES AVK : MÉDICAMENTS A MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE, ET LEUR IATROGENIE CHEZ LA PERSONNE AGÉE

1. LES MÉDICAMENTS AVK

1.1. Présentation et épidémiologie

Les AVK sont des médicaments anticoagulants oraux : ils inhibent la coagulation sanguine. En effet, ils s'opposent à l'action de la vitamine K qui favorise la coagulation sanguine. Ce sont des médicaments qui se prennent généralement au long cours. Leur effet s'installe progressivement en 2 à 4 jours et disparaît également progressivement en quelques jours après l'arrêt du traitement (5).

Ces médicaments sont utilisés depuis leur découverte dans les années 1950, et constituent aujourd'hui l'un des traitements anti thrombotiques de référence.

Trois molécules AVK sont actuellement sur le marché, mais ont une répartition inégale en France :

-La fluindione : PREVICAN® (77% des prescriptions AVK)

-L'acénocoumarol : SINTROM®, MINISINTROM® (16%)

-La warfarine : COUMADINE® (3 à 5 %) (6).

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadrisécable	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les 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 récurrences, en relais de l'héparine.
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine® 2 mg, comprimé sécable	
		Coumadine® 5 mg, comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan® 20 mg, comprimé sécable	

Tableau 1 : AVK commercialisés en France en 2017 et leurs indications (7).

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) estimait à 600 000 par an le nombre de patients traités par AVK en 2008 en France, soit environ 1% de la population (3).

Les indications de traitement par AVK sont majoritairement :

- la fibrillation auriculaire
- les thromboses veineuses
- les prothèses valvulaires mécaniques

Le risque de développer des maladies cardio-vasculaires augmente avec l'âge (8).

Le bilan démographique réalisé pour l'INSEE, prévoit un vieillissement de la population, les tranches d'âge de plus de 75 ans seront multipliées par quatre entre 1950 et 2050 (9).

On peut ainsi s'attendre, à une augmentation de la prescription d'anticoagulants et donc à une augmentation du nombre de complications.

1.2. Structure chimique

Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K. On peut distinguer les dérivés de la 4-hydroxycoumarine (l'acénocoumarol et la warfarine) et les dérivés de la phénylindanedione (la fluindione) (10). En voici les structures chimiques :

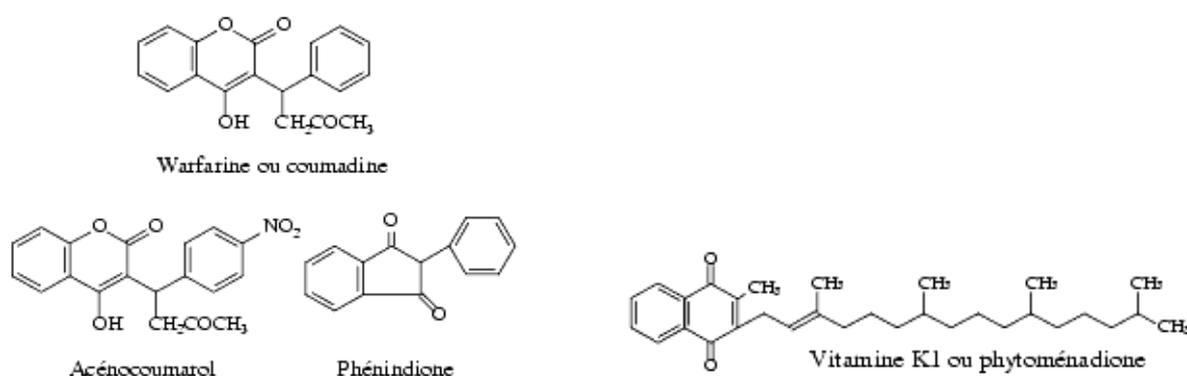


Figure1 : Structure chimique des médicaments AVK, et de la vitamine K.

1.3. La coagulation

L'hémostase regroupe l'ensemble des étapes permettant la prévention et l'arrêt des saignements pour éviter une hémorragie. Elle comporte plusieurs mécanismes (11) :

Il y a tout d'abord une vasoconstriction, qui permettra la diminution du diamètre du vaisseau lésé.

- L'hémostase primaire, qui va permettre l'adhésion des plaquettes entre elles au niveau de la lésion et former le clou plaquettaire.

- L'hémostase secondaire, qui correspond à la coagulation. Elle va permettre la solidification du clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine à ce niveau

- La fibrinolyse, qui consiste en la dissolution du caillot de fibrine sous l'action de la plasmine. Ce mécanisme est donc anti-thrombotique et protège l'organisme contre les risques de thromboses pouvant être provoqués par la formation de caillot.

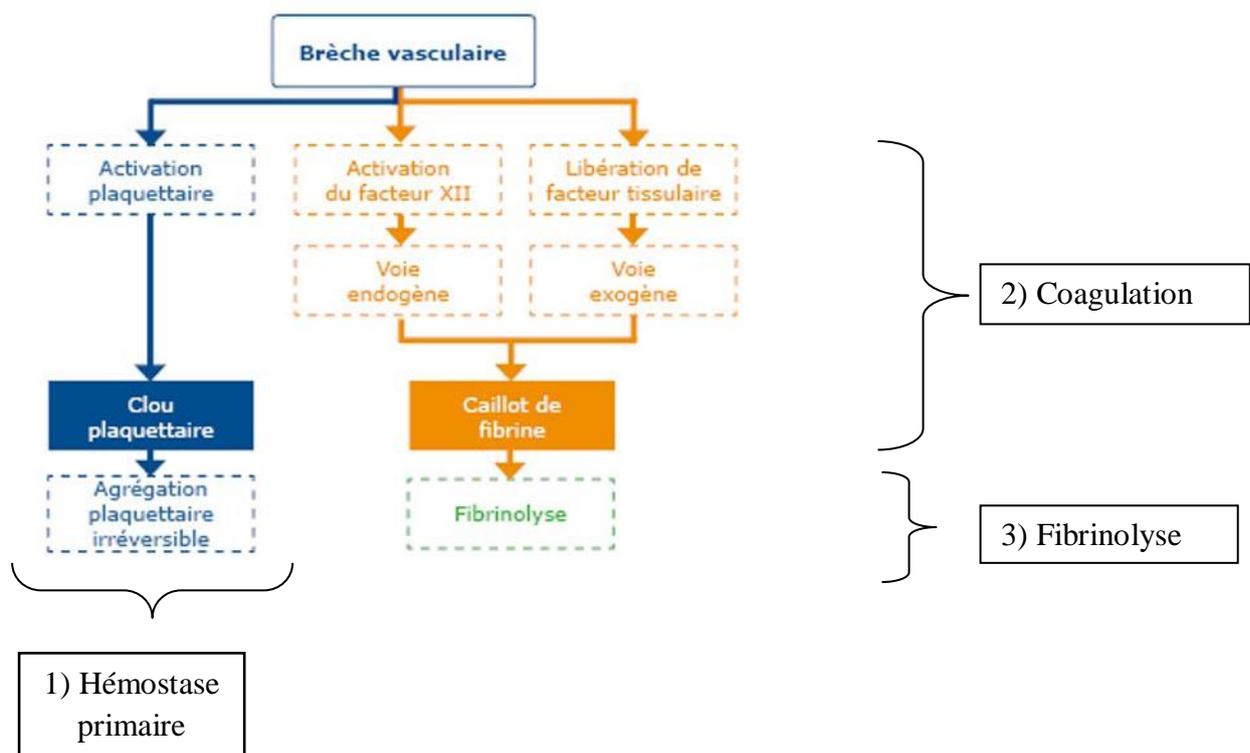


Figure 2 : Schéma général de l'hémostase (11).

La vitamine k :

La vitamine K est apportée par l'alimentation mais est aussi synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes. C'est une des vitamines liposolubles parmi les quatre : A, D, E, K.

La vitamine K est absorbée en présence de bile, et atteint le foie par le système porte. Les carences en vitamine K se rencontrent lors d'un défaut d'apport alimentaire ou lors d'un défaut de synthèse (ex : lors d'altération par antibiothérapie orale de la flore microbienne intestinale saprophyte), ou encore lors d'un défaut d'absorption (absence de bile).

Pour pouvoir jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K naturelle oxydée doit être transformée en vitamine K réduite, pour obtenir une action pro coagulante.

Les AVK interviennent en empêchant ce mécanisme de réduction en agissant sur deux enzymes (la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase), ceci dans le but d'obtenir un effet anti coagulant (12).

1.4. Pharmacocinétique des AVK

L'absorption digestive des AVK est importante et rapide et s'effectue surtout au niveau de l'estomac et du jéjunum. Les AVK se lient de façon importante et réversible à l'albumine. La fraction libre, qui correspond à la forme active, subit un métabolisme oxydatif hépatique important par les enzymes CYP2C9 mais aussi les CYP3A4 et CYP2C19 du cytochrome P450 (13). L'élimination se fait soit par la bile en métabolite inactif, soit par voie urinaire en produit pur lié à l'albumine qui sera filtrée au niveau rénal.

La demi-vie des AVK varie selon la spécialité. On distingue classiquement les AVK à demi-vie courte (acénocoumarol) et à demi-vie longue (warfarine, fluindione). Les AVK traversent la barrière hémato-placentaire, et diffusent dans le lait maternel (sauf la warfarine).

DCI	Nom de spécialité	Délai d'action	Demi-vie	Durée d'action
Acénocoumarol	Sintrom	36 – 72 heures	8 heures	2- 4 jours
	Minisintrom			
Fluindione	Previscan		31 heures	3- 4 jours
Warfarine	Coumadine		35 – 45 heures	4 jours

Tableau 2: Demi-vie d'élimination, délai et durée d'action des AVK (14).

1.5. Indications

L'objectif de la prise en charge par un traitement AVK est la prévention de la formation et/ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie. Cette thrombose peut se manifester au niveau d'une veine, c'est la thrombose veineuse profonde (TVP), qui peut se compliquer en embolie pulmonaire lorsque ce thrombus migre jusqu'à l'artère pulmonaire. Au niveau des artères, la thrombose affecte le cerveau lors d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique lié à une fibrillation auriculaire, ou le cœur lors d'angor et d'infarctus du myocarde (15).

Les AVK sont donc utilisés dans :

- Les cardiopathies emboligènes, en prévention des complications thromboemboliques en lien avec des troubles du rythme auriculaire comme la fibrillation auriculaire (FA), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.
- Le traitement des TVP, de l'embolie pulmonaire et de la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.
- La prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou d'anévrisme ventriculaire, et en cas d'embolies systémiques récidivantes (16).
- La prévention des thromboses sur cathéter (17).

Le traitement par AVK est principalement chronique (80% des prescriptions). Ainsi la majorité des pathologies visées sont des arythmies, l'insuffisance cardiaque, les endocardites sur valve.

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

Le traitement par AVK est le plus souvent initié par un spécialiste, et c'est le médecin traitant qui réalise les adaptations posologiques. Lors de l'instauration d'un traitement AVK, il convient d'évaluer de façon individuelle le rapport bénéfice/risque vis-à-vis du risque thrombotique mais aussi du risque hémorragique. Cette évaluation devra être répétée régulièrement au cours du traitement. De plus, il est important de prendre en compte les

fonctions cognitives du patient en plus du contexte psychologique et social, car ces traitements impliquent certaines contraintes, notamment la surveillance régulière de l'INR (16).

2. L'IATROGENIE DES AVK

Les deux principaux risques auxquels est exposé un patient traité par AVK sont l'hémorragie dans un cas de surdosage et la thrombose dans un cas de sous-dosage.

2.1. Deux principaux accidents iatrogènes

2.1.1. Accidents hémorragiques

Ce sont les accidents les plus fréquents et les plus graves qui peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulants. L'hémorragie peut être spontanée ou traumatique et associée ou non à un surdosage (18).

On peut reconnaître la survenue d'une hémorragie suite à la présence de différents symptômes. Les premiers sont souvent les hématomes, les épistaxis, les gingivorragies et les pétéchies. Le patient peut présenter une hématurie, des crachats sanglants ou encore des vomissements sanglants. Ces symptômes nécessitent l'appel immédiat d'un médecin.

Des saignements d'origine génitale peuvent survenir et la consultation d'un médecin sera nécessaire. Mais l'hémorragie n'a pas que des facteurs extériorisant. Des symptômes tels que de la fatigue, des maux de tête qui ne passent pas sous antalgique de palier I ou encore un essoufflement anormal peuvent être les signes d'une hémorragie (5).

Si l'hémorragie est due à un surdosage, des mesures correctrices seront recommandées par l'HAS (Haute Autorité de Santé) en fonction de l'INR du patient :

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

Tableau 3: mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (3).

Dans tous les cas :

- un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supra thérapeutique, les attitudes précédemment décrites seront reconduites ;
- la cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie ;
- la surveillance ultérieure de l'INR est celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

2.1.2. Accidents thromboemboliques

Ils sont causés principalement par un sous dosage en AVK et sont un risque inhérent à la pathologie pour laquelle la prise d'AVK a été prescrite.

Il peut en découler entre autres :

- Une embolie pulmonaire
- Une phlébite, TVP
- Un accident vasculaire cérébral de type thrombotique

Les symptômes découlant d'un accident thrombotique dépendront de l'endroit où est situé le thrombus.

2.2. Impact de l'iatrogénie

2.2.1. Iatrogénie et hospitalisation

L'enquête ENEIS (Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins) de 2009 portant sur les événements indésirables graves liés aux soins dans les établissements de santé a montré que 4,5% des motifs d'hospitalisation étaient dus à des effets indésirables graves (EIG) évitables ou non évitables.

D'après l'étude, le nombre d'EIG survenus pendant une hospitalisation est compris entre 275 000 et 395 000 par an (6,2 EIG pour 1 000 jours d'hospitalisation), dont 95 000 à 180 000 EIG pouvant être considérés comme évitables. Parmi ces EIG, près de la moitié ayant motivé une hospitalisation sont associés à l'administration de produits de santé, en particulier les médicaments (1,3 %) et près de la moitié de ces événements ont été jugés comme évitables.

Les conséquences d'un EIG sont variées et peuvent aller de la prolongation du séjour, jusqu'au décès, en passant par des incapacités. Environ 40% des EIG n'ont entraîné qu'une prolongation d'hospitalisation. Dans environ 35% des cas, l'EIG a entraîné une menace pour le pronostic vital et dans 8% des cas environ, l'EIG a été associé à la survenue d'un décès, même si pendant les 7 jours de l'étude, aucun événement indésirable n'a été considéré comme directement responsable d'un décès (19).

Une étude de 2007 menée par les centres régionaux de pharmacovigilance a montré que 3,6% (4,1% dans l'étude ENEIS 2009) des hospitalisations en Centre Hospitalier Universitaire et en Centre Hospitalier étaient dues à des effets indésirables de médicaments (20).

2.2.2. Iatrogénie et AVK

Selon l'ANSM, 13% des hospitalisations pour effets iatrogènes étaient consécutives à la prise d'AVK, soit 17 000 patients étaient hospitalisés en France pour un accident hémorragique aux AVK et environ 4000 décès leur étaient imputables (21).

Les complications qu'elles soient majeures ou mineures ont une fréquence de 3 à 10 % environ par patient et par année et sont fatales chez environ 0,6% patient par année.

Leur fréquence d'apparition est environ 5 fois plus importante par rapport aux fréquences observées chez un patient sans traitement anticoagulant. Les risques hémorragiques sont les plus élevés au départ du traitement. Dans le 1er mois ils sont 10 fois supérieurs aux risques de saignements relevés après une année de traitement (22).

2.2.3. Impact économique

Le coût de l'iatrogénie médicamenteuse, n'est souvent que partiellement évalué, mais est un enjeu économique majeur. Aux Etats-Unis, une étude de Bates et al rapporte que les coûts annuels attribuables à tous les effets indésirables médicamenteux, et aux effets indésirables médicamenteux évitables, pour un hôpital universitaire de 700 lits sont respectivement de 5,6 millions et de 2,8 millions de dollars (23). Les coûts considérables des effets indésirables médicamenteux justifient des investissements dans les efforts pour prévenir ces événements.

2.3. Quelques explications sur l'iatrogénie des AVK

2.3.1. Mécanisme de l'iatrogénie des AVK

2.3.1.1. Effets indésirables

On peut retrouver comme effets indésirables des anti vitamines K, des affections :

-**Vasculaires** : l'hémorragie.

Elle représente la complication la plus fréquente de ce type de traitement et à différents stades de gravité : hémorragie intracérébrale, intra-abdominale et intra articulaire pour les plus graves ; ou hématomes, épistaxis et gingivorragies pour les moins graves par exemple.

-Du système **immunitaire** : prurit, urticaire, œdème local (peu fréquents)

-**Gastro-intestinales** : des diarrhées

-**Musculo-squelettiques** et systémiques : Arthralgies très rares

-De la **peau** et des tissus sous-cutanés : alopecie ou nécrose cutanée rare (24).

2.3.1.2. Interaction médicamenteuse

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. Il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jour après toute modification du traitement : en cas d'ajout, d'une suppression ou d'une modification de posologies d'un médicament (24).

L'interaction médicamenteuse peut :

- Augmenter le risque hémorragique en agressant la muqueuse gastroduodénale
- Augmenter le risque hémorragique en déplaçant l'AVK des protéines plasmatiques.
- Augmenter le risque hémorragique par diminution du métabolisme hépatique des AVK.
- Augmenter le risque hémorragique par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation.
- Diminuer les concentrations plasmatiques en AVK par augmentation de son métabolisme.
- Diminuer l'absorption digestive de l'AVK

2.3.1.3. Interactions avec les aliments et autres

Les aliments qui interagissent avec les AVK diminuent généralement l'effet anticoagulant.

Cela peut venir d'un effet inducteur enzymatique provoqué par le pamplemousse par exemple ou encore d'aliments riches en vitamine K (par exemple : choux, brocolis, épinards, avocats, persil, laitue, abats) (25).

On conseille de ne pas les supprimer totalement de l'alimentation mais d'avoir un régime alimentaire constant pour éviter des fluctuations trop fréquentes de l'INR et ainsi pouvoir adapter la dose d'AVK au régime alimentaire habituel du patient. Si des variations de l'alimentation sont observées, il convient de contrôler l'INR de manière plus rapprochée (26).

L'utilisation de médecines complémentaires et alternatives peut présenter de réels risques d'interactions avec les anticoagulants oraux. Elles incluent les plantes, les vitamines et les compléments alimentaires.

Des plantes comme l'ail, le millepertuis, le ginseng ou le Gingko peuvent modifier l'INR (27).

Les produits à base de soja présentent aussi une interaction avec les AVK. Il existe deux types de vitamine K : la vitamine K1 (phyloquinone) présente dans les légumes, les herbes aromatiques, les crucifères et les huiles végétales et la vitamine K2 (ménaquinone) présente

dans la viande, le beurre, les oeufs et les graines de soja fermenté. La concentration en vitamine K2 chez l'Homme serait surexprimée par rapport à la vitamine K1 ce qui expliquerait pourquoi la consommation des graines de soja fermenté auraient un tel impact sur l'INR.

Les hypothèses actuelles sur les modifications d'absorption ou d'élimination de la warfarine induites par les dérivés du soja (lait de soja, phyto-soya® ou protéines de soja) reposeraient sur le fait que les isoflavones de soja altéreraient l'absorption, la métabolisation et l'excrétion en agissant sur les systèmes de transports tels que la glycoprotéine P ainsi que sur des isoenzymes du cytochrome P450 (28).

2.3.2. Comportement du patient envers son traitement

Le comportement du patient vis-à-vis de son traitement peut causer l'iatrogénie par :

- Une erreur liée à l'automédication.
- Le non-respect d'un plan de prise
- La surveillance biologique insuffisante.
- Une mauvaise observance du traitement.
- Les patients analphabètes, malvoyants, ou handicapés psychomoteurs qui nécessitent une assistance quotidienne (29).

2.3.2.1. Le concept d'observance thérapeutique

L'observance est l'adéquation entre le comportement du patient et le traitement proposé. Elle est ainsi liée au savoir, savoir être et savoir-faire du patient vis-à-vis de son traitement.

2.3.2.2. Les facteurs influençant l'observance

De nombreux facteurs ont été identifiés comme pouvant influencer l'observance du patient à son traitement médicamenteux. Ces facteurs peuvent être culturels (savoir, savoir-faire, compétences), psychosociaux (croyances, vécus, ressentis), sanitaires (pronostics, état de santé), éducatifs (éducation familiale), culturels (religion), sociaux (statuts, revenus).

Ces facteurs peuvent être structurés en 5 dimensions (30):

- la maladie
- le traitement médicamenteux

- les facteurs démographiques et socio-économiques
- le patient et/ou son entourage
- le système de soins

2.3.2.2.1. *Facteurs objectifs liés à la maladie*

On peut identifier trois facteurs explicatifs d'une mauvaise observance (30):

- Présence de troubles cognitifs, visuels, de la personnalité
- Présence d'addiction
- Présence d'un état dépressif

2.3.2.2.2. *Facteurs liés au traitement médicamenteux*

On peut identifier 4 facteurs ayant une influence négative sur l'observance (30):

- Complexité du plan de prise :
 - Le nombre total important de médicaments à prendre par jour.
 - La fréquence importante des prises dans la journée.
 - Les contraintes associées à la prise des médicaments (exemple : l'association du traitement à une prise alimentaire ou à distance d'une prise alimentaire, la prise à un horaire très précis, ont montré une diminution de l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux)
- Temps quotidien dédié au traitement : Plus le temps nécessaire à la gestion du traitement sera important et plus celui-ci interférera et provoquera des contraintes sur les habitudes de vie du patient.
- Modalités d'administration des médicaments : La voie d'administration, la forme galénique et la nécessité d'adapter les doses ou de couper des comprimés ont un impact négatif sur l'adhésion du patient.
- Durée de la thérapeutique médicamenteuse : La nécessité de prise médicamenteuse de manière continue et sur une longue durée a un impact négatif direct sur l'adhésion.

2.3.2.2.3. *Facteurs démographiques et socio-économiques*

Voici quelques exemples ayant un impact positif sur l'observance médicamenteuse : la stabilité familiale, le soutien par les proches.

A l'inverse, la précarité sociale, le statut d'immigré, la pauvreté, l'absence de couverture sociale et donc la diminution de l'accessibilité aux soins auront un impact négatif sur l'observance.

La culture du patient et son appartenance ethnique auront aussi un effet sur son adhésion.

2.3.2.2.4. *Facteurs liés au patient et/ou à son entourage*

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte (30):

- **Savoirs théoriques** : le niveau d'alphabétisation médicale du patient, ses connaissances et sa compréhension de la maladie. Plus le patient aura acquis de connaissances sur son traitement et sur l'importance qu'il représente vis-à-vis de sa maladie, et plus son adhésion sera importante.

- **Savoirs faire, savoirs être** : réaliser les gestes techniques en lien avec le traitement comme couper des comprimés, réaliser une automesure de surveillance. Ce sont des facteurs importants pour une bonne adhésion.

- **Expériences antérieures** : Un vécu d'effets indésirables aura un impact très négatif sur la prise de médicament du patient. Cependant, la sensation d'amélioration de son état de santé aura un impact positif sur son adhésion.

- **Emotions** : la peur, l'anxiété, la crainte, la honte ou la culpabilité sont responsables d'une diminution de l'adhésion du patient.

- **Ressources du patient** : Les ressources externes et internes dont dispose le patient seront à l'origine d'une amélioration ou d'une dégradation de son adhésion vis-à-vis de son traitement. Exemples de ressources externes : famille, professionnels de santé, société, médias.

Exemples de ressources internes ou compétences psychosociales : « l'estime de soi », le sens que le patient donnera à sa maladie et son traitement médicamenteux, la motivation.

2.3.2.2.5. *Facteurs liés au système de soins*

- **Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant** : elle est primordiale pour l'adhésion du patient vis-à-vis de son traitement.

Au contraire, une relation « pauvre » est un facteur de faible adhésion (31).

Il est important que le patient ait confiance au soignant, qu'il y ait une bonne concordance entre le patient et le soignant en ce qui concerne les objectifs thérapeutiques, que le soignant soit empathique, qu'il ait des compétences en communication.

- **Organisation des soins** : La disponibilité des soignants influe sur l'adhésion du patient. La fréquence des rendez-vous, la difficulté d'en obtenir un, le temps de consultation, sont des facteurs qui ont un impact sur l'observance. En plus de cela, la cohérence et la cohésion entre les différents soignants favorisent la confiance du patient envers son traitement (32).

- **Un problème dans le suivi thérapeutique du patient peut causer une baisse de l'observance** (29):

- Un suivi insuffisant de la part du médecin.
- Une modification permanente de la dose d'AVK.
- Un schéma thérapeutique compliqué lorsque les doses d'AVK ne sont pas les mêmes tous les jours.
- Plusieurs médecins prescripteurs.

Ainsi, le problème posé par les AVK est complexe et nécessite une attention particulière des professionnels de santé pour diminuer le risque iatrogène.

Plusieurs moyens d'accompagnement existent et permettent de diminuer cette iatrogénie.

2.4. Moyens mis en place pour limiter l'iatrogénie

2.4.1. La surveillance biologique

Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. En effet, l'intervalle entre la dose minimale efficace et la dose pouvant entraîner des effets indésirables est très proche. De plus, il existe une grande variabilité interindividuelle en termes de pharmacocinétique des AVK.

Le test biologique utilisé pour le dosage des AVK mesure le temps de Quick et est exprimé en

INR. Le temps de Quick explore les facteurs II, VII, X qui sont vitamine K dépendants. Le facteur IX est lui aussi vitamine K dépendant mais n'est pas exploré par le temps de Quick.

En fonction de la sensibilité du réactif utilisé (thromboplastine) l'expression du temps de Quick varie entre les laboratoires. L'INR ou International Normalize Ratio permet d'exprimer le temps de Quick tout en prenant compte cette sensibilité.

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

- TQ = temps de Quick = temps de thromboplastine du plasma

- ISI = index de sensibilité international de la thromboplastine utilisée (16).

L'ISI mesure la sensibilité du réactif qui est calculé par rapport à un étalon de référence de l'OMS.

La surveillance en routine des patients sous AVK repose sur le contrôle de l'INR, au moins une fois par mois.

En fonction des résultats de l'INR, on déterminera que le traitement est :

► **équilibré** : La posologie d'AVK devra être maintenue jusqu'au contrôle suivant ;

► **déséquilibré** : Ce déséquilibre peut résulter d'une modification de la posologie, de la survenue d'une maladie intercurrente, de l'introduction ou du retrait d'un autre médicament, d'une modification du régime alimentaire, en cas de vomissements, de diarrhées, ou lorsque les résultats de l'INR sont instables (cause parfois non identifiée). La posologie devra être réajustée jusqu'à obtention de l'INR cible.

• **sous-dosage** : Il expose à des complications thrombotiques et doit être rapidement corrigé par la recherche et le contrôle de la cause du déséquilibre. De plus, l'augmentation de la dose pourra être envisagée à condition qu'un contrôle rapproché de l'INR soit effectué.

• **surdosage** : Il expose à des complications hémorragiques. Des mesures de correction progressives (comme une diminution de posologie, ou administration de vitamine K) devront être effectuées en tenant compte de l'INR, pour ne pas risquer par conséquent une thrombose. Un contrôle régulier de l'INR devra être réalisé jusqu'au retour à l'INR cible.

Pour aider à la prise en charge et à la surveillance du traitement, un **carnet d'informations et de suivi** destiné aux patients est prévu dans les autorisations de mise sur le marché des AVK.

Chaque patient doit disposer d'un carnet. Ce carnet d'informations et de suivi rappelle les règles de bon usage et permet notamment au patient de :

- connaître les valeurs de l'INR cible, précisées par le prescripteur
- disposer de ses résultats d'INR à tout moment,
- noter les doses d'AVK en regard des INR,
- toujours signaler la prise d'AVK à son médecin, pharmacien, biologiste, chirurgien-dentiste, kinésithérapeute ou infirmier(ère)... (16)

L'INR cible varie selon les indications.

Pour la plupart des indications l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5.

Cependant, dans l'indication prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques, l'INR cible dépend du type de prothèse et des caractéristiques du patient.

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

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

Tableau 4 : Valeurs des INR cibles selon les indications (16).

2.4.2. Les cliniques des anticoagulants (CAC)

Afin de réduire les complications liées aux AVK des structures ont été créées pour prendre en charge les patients sous anticoagulant. Ce sont les cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centre de surveillance des traitements anti thrombotiques (CESTA). Elles existent depuis les années 50 aux Pays Bas, et sont présentes également en Italie, Amérique du nord, Espagne et Allemagne. La première en France a été créée en 1998 à Toulouse. A la suite, différentes CAC on été créés en province : Brest, Dôle, Lille, Limoges, Saint Etienne, Strasbourg, et plus récemment en Ile de France. Le but des CAC est de surveiller et d'adapter les posologies

mais aussi de réaliser une éducation thérapeutique intensive sur les patients. Différentes études menées en Hollande et au Texas ont montré que l'INR d'un patient pris en charge dans une CAC était environ 70% du temps dans la fourchette thérapeutique alors que dans un suivi classique, ce temps était seulement de 50 à 60%. De plus, le facteur de mortalité était diminué par 4. La réduction d'hospitalisation due à l'iatrogénie des AVK permettrait d'effectuer une économie annuelle de 162 000 dollars pour 100 patients (33).

2.4.3. **Éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique correspond à l'aide apportée par un professionnel de santé aux patients et leurs familles, pour comprendre la maladie et ses traitements, prendre en charge leur état de santé et améliorer la qualité de vie.

L'éducation thérapeutique prend en compte l'information, la transmission de savoir, de savoir-faire, et du savoir être, mais également les facteurs sociaux, environnementaux et personnels du patient.

L'éducation thérapeutique permet de guider les patients individuellement en transmettant des informations et en s'assurant que les compétences ont été acquises. Le professionnel de santé devra être à l'écoute et empathique durant cet échange afin de saisir les émotions du patient et ainsi obtenir la meilleure adhésion possible au traitement (37).

En référence au dossier de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) sur l'éducation des personnes traitées par AVK, six objectifs d'éducation ont été définis (34).

Le patient doit être capable de :

- Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations
- Prendre des décisions adaptées lors d'un oubli de prise
- Détecter un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision pertinente
- Identifier un acte de soins à risque hémorragique et en informer le personnel soignant avant cet acte
- Interpréter un résultat biologique exprimé via l'INR et en informer rapidement le médecin
- Résoudre un problème complexe lié à la thérapeutique, comme pouvoir déterminer les facteurs potentiellement responsables d'un résultat d'INR non prévisible.

Une étude de 2004 au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Grenoble a montré qu'un patient qui n'avait pas suivi le programme d'éducation AVK avait un risque 4 fois supérieur d'avoir un accident hémorragique et/ou thrombotique par rapport à un patient ayant suivi le programme Education AVK (35).

Conformément aux recommandations de l'HAS sur l'éducation thérapeutique, les compétences attendues chez les patients sont :

- Les compétences d'auto soins : soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une automesure ou une auto surveillance, réaliser des gestes techniques et de soins, mettre en œuvre une modification du mode de vie, prévenir les complications évitables, impliquer son entourage dans la gestion du traitement et de la maladie
- Les compétences spécifiques
- Les compétences d'adaptation qui soutiennent les compétences d'auto soins : se connaître soi-même, développer un raisonnement créatif et critique, prendre des décisions et résoudre un problème, s'observer, s'évaluer, se renforcer (36).

2.4.4. **Pillbox**

Les piluliers permettent de distribuer la bonne dose de médicament, le bon jour, à la bonne heure.

Plusieurs études ont montré une augmentation de l'adhésion pour les utilisateurs d'une pillbox, notamment une étude de 2007 réalisée sur des patients prenant une thérapie antirétrovirale contre le HIV (Virus de l'Immunodéficience Humaine). L'utilisation d'une pillbox augmenterait l'adhésion d'environ 4,5% (37).

Une étude américaine en 2014 a montré qu'un programme de formation complet des patients et la distribution des médicaments avec des piluliers personnalisés permettaient un gain d'adhésion au traitement (38).

2.4.5. **Logiciel d'ajustement des posologies**

Des logiciels d'aide à l'adaptation posologique existent et sont surtout utilisés dans les CAC (clinique des anticoagulants). Ils représentent une aide aux professionnels de santé afin de mieux équilibrer le traitement de leurs patients. Ces logiciels adaptent les posologies par des

algorithmes en fonction du dernier dosage de l'INR. Les deux logiciels les plus utilisés sont DAWN AC (39) et PARMA-5 (40).

Différentes études ont essayé de démontrer l'avantage d'un logiciel d'adaptation posologique versus l'adaptation faite par l'expérience du praticien. Plusieurs paramètres ont été observés : le temps passé dans l'INR cible, ou la survenue de complication comme par exemple des saignements ou des épisodes thrombotiques. Ces études ont montré que l'utilisation d'un logiciel ne diminuait pas à chaque fois significativement les événements iatrogènes tels que les saignements. Cependant, la réduction était très significative et pouvait aller jusqu'à 24% pour les risques de survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. De plus, le temps passé dans la zone d'INR ciblée était amélioré allant de 53.2 % du temps pour une adaptation par un professionnel à 63,3 % pour une adaptation assistée par logiciel, dans une étude de 1998 portant sur le logiciel DAWN AC (41).

Une étude de 2008 utilisant les logiciels DANW AC et PARMA-5 réalisée sur 13219 patients avec environ 200 000 adaptations posologiques faites par logiciel et 200 000 faites par un professionnel de santé a montré une diminution significative des événements iatrogènes et une augmentation du temps passé dans la zone d'INR ciblée pour les patients dont les adaptations posologiques se faisaient par logiciel (42).

En France, un outil nommé AVKclic a été mis à disposition des professionnels de santé. Il a pour objectif une aide à la décision d'adaptation des posologies d'AVK pour un objectif d'INR entre 2 et 3. Les propositions se basent sur un algorithme du réseau Granted approuvé par la HAS, mais trop compliqué à utiliser en pratique. Le logiciel donne, en fonction de la posologie d'AVK que prend le patient, sa dose hebdomadaire (43).

2.4.6. Appareil d'automesure de l'INR

Il s'agit de dispositifs portatifs de mesure de l'INR qui permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient, à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt qui est appliquée sur une bandelette puis insérée dans le lecteur.

Les appareils d'auto mesure de l'INR existent depuis 1986 et sont commercialisés dans de nombreux pays, notamment en France depuis 2008.

Il y a deux façons d'utiliser l'auto-mesure :

- « automesure isolée » (self-monitoring) et l'adaptation du traitement est alors faite par le médecin traitant dans ce cas.

- « autocontrôle » (self-management) qui correspond à une automesure associée à une autogestion du traitement, ou le patient adapte lui-même les posologies en fonction de l'INR mesuré selon un algorithme préétabli.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestation (CEPP) a rendu un avis favorable pour la prise en charge des deux dispositifs d'automesure Coaguchek XS et INRatio, afin de permettre l'automesure chez les enfants traités par AVK au long cours, avec des modalités d'encadrement définies.

Cependant, les conclusions du rapport de l'HAS, estiment que l'éducation thérapeutique reste la priorité, l'autosurveillance ne pouvant être efficace que chez les malades capables de l'effectuer mais aussi de prendre en charge de manière globale leur traitement.

Ainsi, 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 (44).

2.4.7. Les recommandations destinées aux professionnels de santé

L'utilisation des AVK a fait l'objet de plusieurs recommandations du fait de leur iatrogénie. En effet, elles ont notamment été éditées, par le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose et l'HAS, à destination des professionnels de santé. Plusieurs problématiques ont été abordées : le surdosage, et les conduites à tenir en cas d'hémorragie, spontanée ou traumatique, ainsi que lors de la prise en charge pré et post-hospitalière des patients quand une intervention chirurgicale est programmée (18).

L'ANSM, dans un programme d'évaluation et de prévention des risques iatrogènes médicamenteux, a déjà lancé plusieurs campagnes d'information ciblées sur les AVK, auprès des patients et de tous les professionnels de santé concernés. L'Agence met à disposition, pour les médecins, spécialistes ou généralistes, pharmaciens, biologistes ou tout autre professionnel de santé amené à suivre des patients nécessitant un traitement anticoagulant oral par AVK, des documents d'information : le carnet d'informations et de suivi AVK, les modalités de diffusion du carnet AVK, l'affichette « avez-vous votre carnet ? Les 7 règles d'Or », le question/réponse pour aider les patients à mieux comprendre leur traitement, puis la notice commune à tous les médicaments AVK. Ces documents sont disponible en ligne sur le site de l'ANSM (45).

2.4.8. Le DP et logiciel pharmaceutique des officines

Le Dossier Pharmaceutique (DP) a été créé par la loi du 30 janvier 2007. Il est confidentiel sous contrat avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, conformément à la loi.

C'est un service gratuit proposé par les pharmacies équipées. Il permet de visualiser informatiquement par la carte vitale du patient la liste de tous les médicaments (prescrits ou non, remboursés ou non) qui lui ont été délivrés durant les quatre derniers mois par n'importe quelle pharmacie munie du service DP, dans le but de sécuriser la délivrance. Ainsi, il permet au pharmacien de contrôler les interactions médicamenteuses avec un traitement en cours ou de vérifier que les médicaments ne font pas double emploi (46).

Dans le cas d'un malade traité par AVK, qui se présente dans une pharmacie où il n'est pas connu pour acheter un médicament pour des maux de tête, si le patient oublie de préciser qu'il est sous traitement AVK, le dossier pharmaceutique permet au pharmacien de connaître son traitement et ainsi adapter son conseil afin d'éviter les médicaments contre-indiqués pour ce patient comme des AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens) par exemple.

Le dossier pharmaceutique permet également un meilleur suivi des patients sous AVK en milieu hospitalier, participant ainsi à la coordination des soins entre la ville et l'hôpital. En effet, depuis octobre 2012, les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent se connecter au DP.

Afin de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse, les logiciels de gestion officinale sont également d'une grande aide pour les pharmaciens. Aujourd'hui, grâce à l'aide des bases de données régulièrement mises à jour (Banque Claude Bernard, Vidal, Thériaque et /ou Thésorimed), le logiciel est capable de détecter une interaction médicamenteuse dans l'ordonnance mais surtout une interaction en lien avec l'historique du dossier patient qu'il soit propre à la pharmacie ou provenant d'une autre pharmacie via le dossier pharmaceutique.

2.4.9. Carnet d'information et de suivi du traitement

Le carnet d'informations et de suivi du traitement « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) » destiné aux patients, a été conçu pour prévenir le risque iatrogène. Il contient les règles de bon usage des AVK ainsi qu'une carte de porteur « Je prends un

traitement anticoagulant par AVK » que le patient devrait garder sur lui. Ce carnet est remis au patient par le médecin, le biologiste ou le pharmacien. En plus des recommandations à suivre, « Les 7 règles d'or » dans le cadre du traitement AVK, les patients sont amenés à noter à chaque contrôle d'INR : le résultat de l'INR en date, la dose journalière avant le contrôle et après si elle a été modifiée, l'oubli d'une prise ou tout autre événement (médicamenteux, alimentaire...) et la date du prochain contrôle d'INR (47).

Ce carnet est un outil pédagogique pour l'éducation thérapeutique du patient. Il est important que les professionnels de santé concernés prennent le temps de l'analyser avec les patients et que, lors de résultats inadéquats de l'INR, ils en reprennent les éléments essentiels et en discutent avec les patients et/ou leur famille.

3. LES PERSONNES AGEES, SUJETS A HAUT RISQUE IATROGENE

3.1. Epidémiologie des AVK chez les sujets âgés

L'incidence de prescription des AVK augmente avec l'âge. En effet, la prévalence de la fibrillation atriale (FA) augmente également avec l'âge : approximativement 60% des patients ayant de la FA sont âgés de 65 à 85 ans. Une méta-analyse, réalisée à partir de 4 enquêtes de population aux Etats-Unis, en Australie et en Europe, montre que la prévalence de la FA double pour chaque décennie après l'âge de 50 ans, atteignant environ 10 % chez des sujets de 80 ans ou plus (48). L'incidence annuelle de la maladie veineuse thrombo-embolique passe de 0,7% avant 40 ans à plus de 6,5% au-delà de 75 ans (49).

Les AVK sont plus fréquemment prescrits chez les sujets âgés. En 2011, d'après l'ANSM, près de 12% des sujets de 75 ans et plus étaient traités par AVK en France, contre 5% des 65-74 ans et moins de 2% en dessous de 65 ans (7).

3.2. Le risque hémorragique des AVK augmenterait avec l'âge

Une étude de cohorte comparant des patients ≥ 75 ans, à un groupe de patients témoins < 70 ans, a mis en évidence une tendance non significative à l'augmentation du risque d'accidents hémorragiques graves chez les sujets âgés (50). Cependant, en analysant séparément le sous-groupe de patients inclus dans l'étude traités pour une fibrillation auriculaire, Pengo *et al.* ont

montré que l'âge > 75 ans était associé significativement à un risque hémorragique majoré (51).

Il existe une sensibilité particulière aux AVK chez les sujets âgés, encore mal comprise et vraisemblablement multifactorielle, qui expose à une majoration du risque hémorragique avec les schémas standard d'initiation posologique. La posologie atteinte à l'équilibre sera plus faible au sein de cette population que chez les patients plus jeunes (52).

Il est ainsi recommandé d'initier un traitement par AVK à dose plus faible chez ces patients.

3.3. La sensibilité du sujet âgé aux anticoagulants

Les AVK restent prescrits avec précaution par crainte du risque hémorragique qui leur est associé. Il existe plusieurs facteurs expliquant la sensibilité des sujets âgés aux AVK.

3.3.1. Facteurs pharmacocinétiques

3.3.1.1. Modifications de la distribution et du transport

Le taux d'albumine plasmatique et le nombre de ses sites de fixation diminuent au cours du vieillissement. Ceci tend ainsi vers une augmentation de la fraction libre active et augmente donc le risque de toxicité.

3.3.1.2. Modification de l'élimination métabolique

Le métabolisme des AVK est principalement hépatique. Le CYP2C9 est l'enzyme majoritairement responsable de leur élimination.

D. R. Mungall a étudié le métabolisme de la warfarine chez 163 patients âgés de 18 à 77 ans, et a montré que la clairance de la warfarine diminuait de 1% par année d'âge (53).

Cette diminution de métabolisme des AVK chez les sujets âgés est souvent attribuée à une baisse de la quantité et de la qualité du CYP2C9.

De plus, avec l'âge la filtration glomérulaire diminue, ce qui augmente la demi-vie plasmatique et diminue la clairance de l'élimination des AVK.

A noter également qu'il existe de grandes variations interindividuelles avec ces médicaments.

3.3.2. Facteurs pharmacodynamiques

En 1995, Wynne observe une corrélation significative entre l'âge, le volume hépatique et la dose d'anticoagulant oral nécessaire pour obtenir l'équilibre thérapeutique (54).

De nombreux spécialistes considèrent qu'avec le vieillissement hépatique, la cible des AVK connaît des modifications :

- une affinité accrue pour la warfarine
- une affinité diminuée pour la vitamine K
- une diminution quantitative
- une augmentation du catabolisme des facteurs de la coagulation
- une diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation

L'ensemble de ces phénomènes augmenterait ainsi la sensibilité du sujet âgé aux AVK

3.3.3. Autres facteurs

3.3.3.1. La poly pathologie

Les sujets âgés institutionnalisés cumulent en moyenne 7 pathologies qui sont à l'origine d'une poly médication non négligeable (6,4 médicaments par jour en moyenne) (55).

Le risque hémorragique lié aux AVK est majoré par de nombreuses comorbidités :

- IR, IH, HTA, IC, Anémie qui sont des pathologies à l'origine d'une perturbation du métabolisme.
- Lésions gastro-intestinales ou uro-génitales qui sont susceptibles d'être révélées ou aggravées par les AVK
- Troubles cognitifs à l'origine de problèmes de compliance, d'observance.

3.3.3.2. La poly médication

Pour les patients âgés, la poly-prescription est fréquente : 4 médicaments par jour en moyenne pour les 75-84 ans, et 4,6 par jour pour les 85 ans et plus (56).

Cette poly médication est favorisée par les poly pathologies, les poly morbidités, l'automédication, la superposition des traitements symptomatiques, la demande insistante de médicaments pour des raisons physiques, psychiques et sociales.

Elle majore les risques de mauvaise observance et favorise le risque d'erreur dans la prise et par conséquent, l'iatrogénie. De plus, elle favorise les interactions médicamenteuses.

3.3.3.3. Les chutes à répétition

Les chutes sont très redoutées chez la personne âgée sous anticoagulants. En effet, le risque potentiel de traumatisme crânien et d'hémorragie intracrânienne s'avère dangereux pour la personne âgée sous AVK.

PARTIE 2: ACCOMPAGNEMENT ET SUIVI DES PATIENTS SOUS AVK PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Face au constat alarmant de l'iatrogénie des AVK, les pouvoirs publics ont jugé nécessaire d'impliquer le pharmacien dans le suivi de ces patients. Il s'agit de la première mission de santé rémunérée pour le pharmacien.

1. LOI HPST DU 21 JUILLET 2009 : NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le système de santé français a été réformé et modernisé par la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoires (HPST). Le texte de loi a été promulgué le 21 juillet 2009 et publié au journal officiel du 22 juillet (57). Les 4 grands axes définis dans cette loi sont la modernisation des établissements de santé, l'accès de tous à des soins de qualité, la prévention et santé publique, l'organisation territoriale du système de santé.

L'article 38 du titre II a modifié le Code de la Santé Publique en inscrivant les nouvelles missions à l'article L5125-1-1 A du CSP (58).

En effet, il est mentionné que les pharmaciens d'officine :

- Contribuent aux soins de premier 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 patient
- Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement
- Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets

-Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

1.1. La place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique

Les programmes d'éducation ont pour but d'aider le patient et/ou ses aidants à acquérir une autonomie vis-à-vis de leur maladie et leurs traitements, de faciliter leur adhésion et d'améliorer leur qualité de vie. Ces programmes sont proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. Ils peuvent faire l'objet d'apprentissage technique pour que le patient s'approprie les gestes techniques nécessaires à l'usage de certains médicaments.

Le décret d'application concernant les programmes d'éducation thérapeutique a été publié le 2 août 2010 puis modifié 31 mai 2013 (59). Ces textes définissent le contenu de ces programmes et précisent l'obligation de formation de 40 heures pour les professionnels de santé intégrant l'éducation thérapeutique du patient. De plus, ils mettent en avant la nécessité pour les acteurs de cette éducation de posséder des compétences techniques, relationnelles, pédagogiques et organisationnelles (60).

Fort de ses connaissances du médicament et des dispositifs médicaux, le pharmacien a une place toute légitime dans ces programmes pour expliquer le plan de prise des médicaments les éventuels effets indésirables et pour contribuer à l'observance médicale dans son ensemble.

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

1.2. L'accompagnement et le suivi du patient par le pharmacien

Les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique. Les patients atteints de maladies chroniques peuvent rencontrer des difficultés au quotidien pour adapter leur comportement hygiéno-diététique à leur pathologie ou à adopter une bonne observance du traitement. En raison du manque de disponibilité suffisante des médecins, les pouvoirs publics ont jugé nécessaire d'organiser cet accompagnement en dehors des cabinets de généralistes (62). Ainsi, l'accompagnement du patient par le pharmacien constitue un nouveau service qui permet de relayer le médecin, et d'apporter aux patients un savoir-faire concernant leur traitement mais aussi un soutien et une motivation pour mener à bien les changements essentiels de leur mode de vie. De plus, le pharmacien est un professionnel de santé familier pour le patient, qu'il voit régulièrement et cet accompagnement ne bouleverse en rien son emploi du temps habituel.

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

A ce jour le pharmacien est habilité, depuis juin 2013, à suivre également à l'officine, les patients sous traitement anticoagulant antivitamine K.

2. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES POUR LES PATIENTS CHRONIQUES ET LEUR REMUNERATION : LA CONVENTION NATIONALE PHARMACEUTIQUE DU 4 AVRIL 2012, L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX

Le risque iatrogène des traitements anticoagulants oraux exposés dans la première partie de cette thèse, justifie la volonté des pouvoirs publics de recourir au pharmacien pour le diminuer. Dans un premier temps ce sont les patients traités au long cours par AVK qui sont concernés par le suivi pharmaceutique. L'accompagnement des patients se fait sous forme d'entretiens pharmaceutiques durant lesquels le pharmacien conseille le patient à l'initiation de son traitement puis lors de son suivi pour une meilleure observance.

2.1. Les principes de l'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique représente l'un des principaux outils permettant aux pharmaciens d'assurer une prise en charge personnalisée et optimale du patient.

Le pharmacien se doit alors, dans ce cadre, de délivrer au patient les informations dont il a besoin concernant le traitement par AVK et de s'assurer de sa bonne compréhension, de la surveillance biologique du traitement, de l'importance de signes évocateurs d'un surdosage, des interactions médicamenteuses, de l'alimentation, de la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement par AVK.

Le patient sous AVK oscille très souvent entre le risque hémorragique en cas de surdosage et le risque de thrombose en cas de sous dosage. L'objectif est donc qu'il demeure dans la fourchette thérapeutique afin d'écartier ces deux risques majeurs. Pour cela, le traitement médicamenteux doit être bien pris et les contrôles de l'INR réguliers. Le pharmacien doit ainsi expliquer au patient la conduite à tenir vis-à-vis de son traitement et s'assurer de l'adhésion du patient à son traitement, notion indispensable pour garantir une observance rigoureuse. A terme la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien est de rendre le patient plus autonome pour qu'il devienne acteur de sa propre prise en charge. Selon Jean Bothorel,

« L'apprentissage de la vie, c'est de se donner les moyens de surmonter cette angoisse qu'on a d'elle, en se structurant, en prenant ses responsabilités, en se disciplinant. ».

2.2. Les patients bénéficiant de l'accompagnement pharmaceutique

L'avenant n°1 de la convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012, précise que l'accompagnement porte sur les patients chroniques dont la durée de traitement est de 6 mois ou plus. Ils reçoivent un courrier d'information qui les invite à solliciter le pharmacien de leur choix pour intégrer le dispositif. Ce courrier est une information collective adressée aux patients traités par AVK depuis plus de 6 mois au 28 juin 2013. Un bulletin d'adhésion joint à ce courrier doit être signé par le patient et le pharmacien en 2 exemplaires originaux. Il précise que l'adhésion au dispositif ne peut intervenir qu'auprès d'une seule officine à la fois. Le patient est libre de participer ou non et peut, à tout moment, s'il le souhaite désigner un autre pharmacien pour l'accompagner au sein de la même officine ou dans une autre.

2.3. Les engagements du pharmacien

En intégrant ce dispositif, le pharmacien s'engage à se former et à actualiser ses connaissances. C'est une démarche volontaire de la part des officines mais seuls les pharmaciens titulaires ou les adjoints sont habilités à mener les entretiens pharmaceutiques. Ils se doivent également d'obtenir le consentement éclairé de l'assuré sur son intégration dans le dispositif d'accompagnement et s'interdire d'établir un diagnostic. Ils ne doivent pas utiliser de supports publicitaires qui feraient référence à la rémunération qu'il perçoit de l'assurance maladie pour assurer la mise en œuvre de l'accompagnement. Le temps et l'organisation de l'accompagnement des patients ne doit pas nuire à l'accomplissement des actes professionnels quotidiens ayant attrait au bon fonctionnement de l'officine.

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

Le dispositif d'accompagnement pharmaceutique est la première mission rémunérée sur objectif de santé publique pour le pharmacien d'officine. Il percevra une rémunération de l'assurance maladie, de 40€ par patient dès lors qu'il réalise au moins deux entretiens pharmaceutiques au cours de l'année civile de référence ou au moins un entretien si l'adhésion intervient à compter du second semestre de l'année, ce qui est le cas pour l'année 2013. Par contre, une seule officine pourra être rémunérée pour un patient donné considérée sur l'année civile de référence même si ce dernier a volontairement changé d'officine pour son accompagnement.

2.4. Les supports de l'entretien pharmaceutique

L'avenant n° 1 de la convention décrite précédemment, prévoit la mise à disposition des pharmaciens de supports d'accompagnement validés par l'ANSM et la HAS. Par exemple, un guide d'accompagnement, support pédagogique à destination du pharmacien, et une fiche de suivi de l'entretien qui constitue un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens.

2.4.1 Le guide d'accompagnement

Le guide d'accompagnement est un support pédagogique à destination du pharmacien, constituant un référentiel pour mener à bien l'entretien et assurer un accompagnement optimal du patient (Annexe 1). Elaboré à partir des documents de références établis par l'ANSM, ce guide contient les éléments nécessaires pour aider le pharmacien à appréhender au mieux la conduite de l'entretien pharmaceutique dans le cadre de l'accompagnement des patients au long cours sous AVK. Il reprend, avec des précisions d'ordre pharmaceutique et clinique, les axes du questionnaire de la fiche de suivi patient. De plus, il oriente le pharmacien vers une méthodologie de travail concernant l'organisation et le déroulement de l'entretien pharmaceutique.

2.4.2 La fiche de suivi patient de l'entretien

La fiche de suivi de l'entretien est un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi de ces entretiens (Annexe 2). C'est une trame de 24 questions qui aborde l'ensemble des connaissances que le patient doit maîtriser concernant son traitement AVK. Ces points sont incontournables pour un suivi optimal du patient. Cette fiche de suivi patient doit ainsi être considérée comme un fil conducteur de l'entretien et ne pas être utilisée textuellement comme un questionnaire précis et fermé. Le pharmacien doit se l'approprier de manière à l'adapter en situation réelle au cours de l'entretien.

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

- Les principes du traitement : le rôle de l'AVK, la notion de marge thérapeutique étroite avec les risques hémorragiques et thrombotiques, la posologie et le moment de prise à respecter, la conduite à tenir en cas d'oubli et l'importance de l'observance et de la surveillance.
- Les principes de la surveillance biologique : l'INR, sa cible thérapeutique, le rythme et les horaires de contrôle.
- L'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage
- Les interactions médicamenteuses : risques de l'automédication
- L'alimentation : recommander un régime alimentaire équilibré et régulier sans apport excessif d'aliments riches en vitamine K.
- La nécessité pour le patient de signaler à tous les professionnels de santé la prise d'un traitement AVK.

Cependant, l'entretien est à adapter au patient selon ses questions, son mode de vie et ses attentes.

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

- Acquis (A) : la notion est parfaitement intégrée par le patient et il est capable de la restituer avec ses propres termes et de la mettre en pratique,
- Partiellement acquis (PA) : le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises,

➤ Non acquis (NA) : le patient ne sait rien sur le sujet.

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

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

2.4.3 Le carnet d'informations et de suivi du traitement par anti vitamines K

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le carnet de suivi « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » a été élaboré par l'ANSM, dans le but de prévenir le risque iatrogène des AVK. Les études d'impact réalisées en 2007 ont mis en évidence qu'environ un patient sur deux possède ce carnet. Les malades utilisant cet outil y sont favorables, l'apprécient et il semble qu'il influence positivement les connaissances du patient envers son traitement.(63) Généralement, c'est le médecin prescripteur qui fournit le carnet à son patient. Afin d'étendre sa diffusion, les carnets sont distribués également par l'intermédiaire de la Fédération Française de Cardiologie et le CESPARM (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française). De plus, ils peuvent être dispensés par le pharmacien en officine, et également lors d'hospitalisation.

Selon l'USPO (Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine) au 15 mai 2014, les pharmaciens ont réalisé 121 440 entretiens pharmaceutiques de patients sous AVK en cumul en 2013 et 2014, pour 14 224 pharmacies, et l'Assurance maladie comptabilisait 139 464 adhésions (64).

Comme nous l'avons vu précédemment, le pharmacien est rémunéré 40 euros par patient, à raison de deux entretiens pharmaceutiques par an. Ainsi, nous avons souhaité évaluer l'impact de l'entretien pharmaceutique, sur le savoir des patients vis-à-vis de leur traitement AVK.

PARTIE 3: L'ETUDE

Dans notre étude, nous avons souhaité évaluer l'impact de l'entretien pharmaceutique réalisé par le pharmacien, sur le savoir, le savoir-faire et le savoir-être des patients vis-à-vis de leur traitement AVK. Afin de voir si cet impact a déjà été évalué dans d'autres études, une recherche bibliographique a été effectuée, sur les sites internet : Pub Med, Cochrane Library et le SUDOC. Cette recherche nous a permis de constater que peu d'études en lien avec notre sujet ont été faites. Ces faibles résultats de recherche ont été une source de motivation pour mener à bien l'étude. La majorité des sources a été obtenue entre le 1^{er} juillet 2016 et le 1^{er} janvier 2017. Une veille bibliographique a été réalisée le 16/04/2017, afin d'actualiser les ressources bibliographiques. Sur pubmed, l'équation de recherche la plus pertinente a été : « (((AVK) OR antivitamin k) OR anti-vitamin k) AND ((prevention) OR (therapeutic education)) AND ((elderly people) OR (the elderely) OR (75 years)) » et a donné 41 résultats.

Pour vérifier la faisabilité de l'étude, nous avons réalisé une étude pilote à l'hôpital, avant de démarrer l'étude. Elle a inclus 50 patients, dans le service de cardio gériatrie de l'hôpital Edouard Herriot, sur 5 mois (de novembre 2015 à avril 2016). Cette étude pilote nous a permis de tester un questionnaire d'évaluation des connaissances sur la population gériatrique. Ce questionnaire a été élaboré par l'équipe pharmaceutique de l'hôpital Edouard Herriot en collaboration avec les médecins du service de gériatrie, afin d'évaluer le savoir de nos patients vis-à-vis de leur traitement AVK.

Après l'étude pilote, nous avons jugé intéressant de mettre en place pour les patients ne maîtrisant pas le sujet, des entretiens AVK ciblés, sur les notions les moins bien maîtrisées de chaque patient, afin de remédier à ce défaut de connaissance, en orientant les entretiens spécifiquement à chacun. C'est ainsi que nous avons décidé de procéder lors de l'étude que nous allons à présent expliquer.

1. MATERIEL ET METHODES

Nous avons souhaité réaliser l'étude à l'hôpital, mais aussi à l'officine, afin de comparer les résultats dans ces deux contextes différents.

La population d'étude comprenait 60 patients au total, répartie en 2 sous populations : 30 à l'hôpital et 30 à l'officine.

L'étude a été réalisée sur une période de 12 mois : du 2 mai 2016 au 2 mai 2017.

Elle consistait à évaluer les connaissances des patients avant, puis après avoir réalisé un entretien pharmaceutique, et d'en comparer les résultats.

Ainsi, les patients ont été interrogés à l'aide d'un même questionnaire, à trois reprises durant notre étude.

1.1 Objectifs de l'étude

➤ Objectif principal :

L'objectif principal était d'évaluer l'impact de l'entretien pharmaceutique sur le savoir des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement AVK.

➤ Objectif secondaire :

L'objectif secondaire était de comparer les résultats obtenus chez les patients hospitalisés avec ceux obtenus chez les patients non hospitalisés, à l'officine.

1.2 Sélection des patients

1.2.1 Population d'étude

➤ Population cible :

La population cible était constituée des patients de plus de 75 ans sous AVK.

➤ Population source :

Il y avait 2 populations sources, toutes les deux constituées de 30 patients chacune.

-La 1^{ère} population source provenait du service de cardio-gériatrie de l'hôpital Edouard Herriot, (Hospices civils de Lyon).

-La 2^{ème} population source provenait d'une pharmacie d'officine (Lyon 8^{ème}).

1.2.2 Recueil de données

Le recueil de données a été effectué du 2 mai 2016 au 2 mai 2017.

➤ A l'hôpital :

Le recueil des données était effectué quotidiennement du lundi au vendredi de 9h à 12h, dans le cadre de l'année hospitalo-universitaire de 5^{ème} année, à partir du 2 mai 2016, par 3 étudiants et selon la même méthodologie, encadrée par le même pharmacien.

Les patients ont été inclus à l'aide du logiciel EASILY de l'établissement.

Les patients étaient inclus dès leur admission dans le service de cardio-gériatrie, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion puis acceptation de leur part de participer à l'étude.

Le recueil des données a été effectué dans les chambres d'hôpital des patients, pour le questionnaire pré entretien, l'entretien pharmaceutique, et le questionnaire post entretien précoce. Enfin, le questionnaire post entretien tardif a été réalisé par téléphone.

➤ A l'officine :

Le recueil des données étaient effectués quotidiennement le matin, du lundi au vendredi de 9h à 12h, et l'après-midi de 15h à 19h30 du lundi au jeudi, puis de 14h à 17h le vendredi. Ce recueil de données a été réalisé dans le cadre d'un stage de professionnalisation de 6^{ème} année à l'officine, à partir du 2 janvier 2017, et selon la même méthodologie réalisée à l'hôpital.

Les patients ont été inclus à l'aide du logiciel smart RX de l'officine

Les patients étaient inclus dès leur visite à la pharmacie, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, puis acceptation de leur part de participer à l'étude.

Le recueil des données a été effectué dans un local situé à l'écart du comptoir pour une meilleure confidentialité, pour le questionnaire pré entretien, l'entretien pharmaceutique, et le questionnaire post entretien précoce. Les données ont été exceptionnellement recueillies à domicile, pour les patients ne pouvant pas se déplacer.

Enfin, le questionnaire post entretien tardif a été réalisé par téléphone.

1.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

➤ Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients de plus de 75 ans, traités par AVK

➤ Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Refus du patient ou de sa famille
- Patients dont le « Mini Mental Score » (MMS de folstein) est strictement inférieur à 17/30.

Le MMS est un test sur 30 points validé sur le plan international, comme outil d'appréciation de la sévérité de la démence. (annexe 5)

- Patients non autonomes si l'aidant ne peut pas participer à l'étude à la place du patient
- Patient ne vivant pas à domicile
- Patients hospitalisés ne retournant pas à domicile à la fin de l'hospitalisation
- Initiation du traitement AVK inférieur à 1 mois
- Interruption du traitement AVK durant l'étude
- Patient ne comprenant pas le français, et n'ayant pas d'aidant pouvant participer à l'étude à sa place.
- Risque de décès imminent
- Patient ayant obtenu une note de 20/20 au 1^{er} questionnaire

1.2.4 Critères de jugement

➤ Principal :

Le critère de jugement principal était l'évolution des notes obtenues au questionnaire en pré entretien et en post entretien précoce.

➤ Secondaire :

Le critère de jugement secondaire était l'évolution des notes obtenues au questionnaire en post entretien précoce et en post entretien tardif.

1.2.5 Flow chart de l'étude

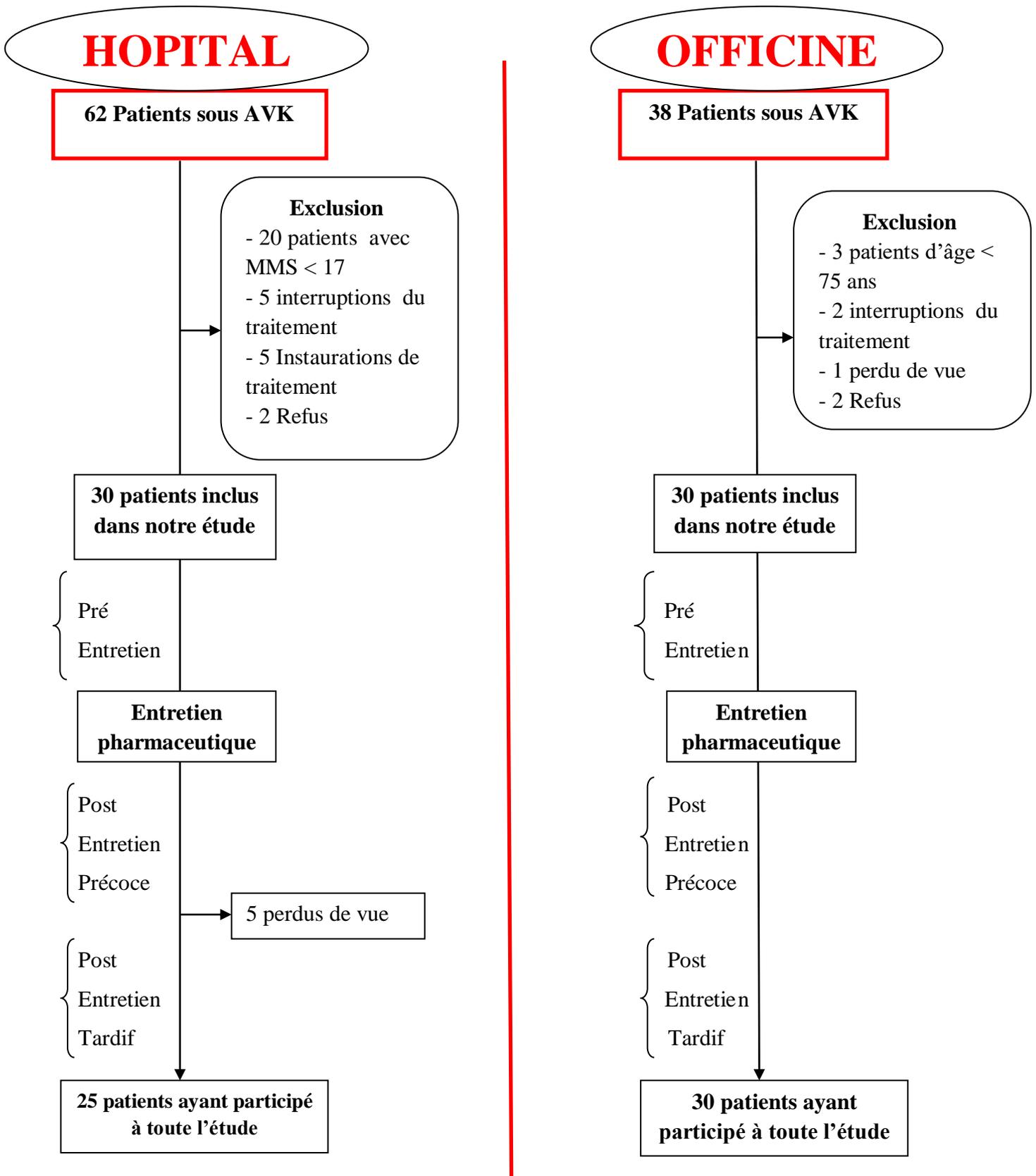


Figure 3 : Flow chart de l'étude

1.3 Description de l'étude

Nous avons souhaité évaluer le savoir, le savoir-faire et le savoir-être des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement anticoagulant par AVK avant et après entretien pharmaceutique.

Un questionnaire a été élaboré par l'équipe pharmaceutique de l'hôpital Edouard Herriot en collaboration avec les médecins du service de gériatrie.

Pour la réalisation du questionnaire, nous nous sommes inspirés du « question/réponse » de l'ANSM (5), destiné aux patients sous AVK, qui leur permet de mieux comprendre le traitement. Le questionnaire a été adapté au sujet âgé.

Les patients ont été interrogés à l'aide du même questionnaire, à trois reprises durant l'étude.

- Tout d'abord en « pré-entretien » : Avant d'avoir réalisé l'entretien pharmaceutique
- Puis en « post-entretien précoce » : Dans les 3 jours suivant l'entretien pharmaceutique
- Enfin en « post – entretien tardif » : 1 mois après l'entretien pharmaceutique

En effet, après avoir posé un questionnaire « pré-entretien », nous avons réalisé un entretien pharmaceutique ciblé, adapté aux besoins du patient.

Ensuite, le questionnaire « post entretien précoce » a été posé pour évaluer leurs connaissances après l'entretien.

A la fin du questionnaire « post entretien précoce », nous avons donné une feuille de « rendez-vous téléphonique » (annexe 5 et 6) à nos patients afin de pouvoir les contacter 1 mois après, pour leur faire le questionnaire « post entretien tardif. »

Ainsi, le questionnaire « post entretien tardif » a été fait 1 mois plus tard (1 mois après le questionnaire post entretien précoce) par téléphone.

De plus, un recueil de données du laboratoire d'analyses biomédicales de chaque patient participant à l'étude, a été effectué, afin d'obtenir les résultats d'INR de nos patients.

Ainsi, nous avons suivi l'INR des patients avant et après l'entretien, pour voir si ce dernier a un impact sur la biologie des patients.

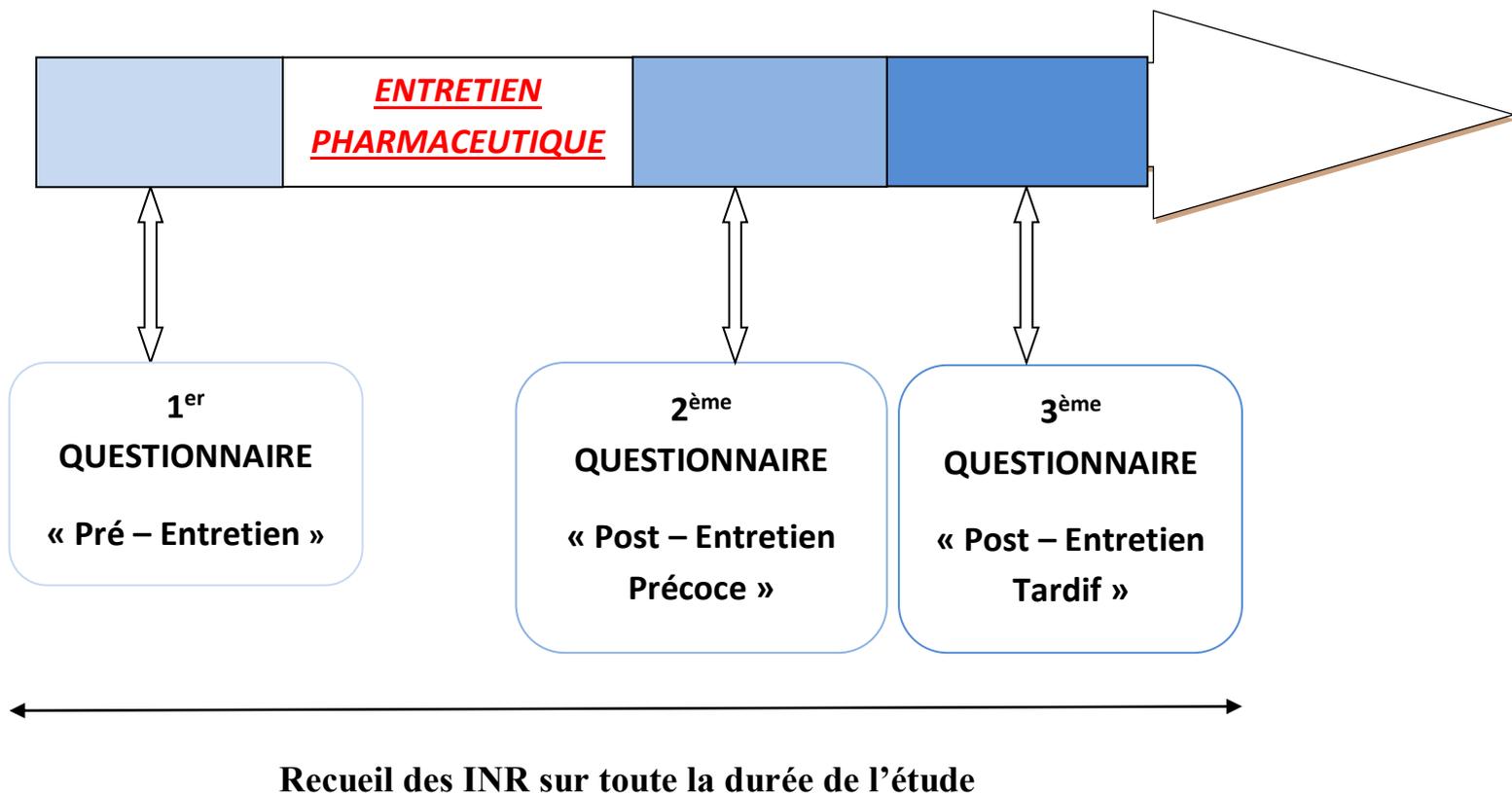


Figure 4 : Chronologie de l'étude

Le questionnaire :

Le questionnaire était constitué de 20 questions à choix multiples (QCM) notées chacune sur 1 point. Elles étaient posées de façon ouverte afin que le patient puisse développer ses réponses.

Il pouvait y avoir 1 à 10 items justes possibles selon les questions. (Annexe 3)

Les questions concernent les points essentiels à retenir pour un patient sous AVK, notamment :

- le nom du traitement AVK
- l'utilité de ce traitement
- le moment de prise
- comment réagir après un oubli
- l'automédication en cas de mal de tête ou de fièvre
- professionnels de santé à avertir de la prise d'AVK
- l'existence et la possession d'une carte attestant que le patient est sous AVK

- la surveillance particulière de ce traitement par l'INR
- l'existence et la possession d'un carnet de suivi des AVK, et ce qu'il faut y noter
- moment de prise de sang pour le suivi INR
- fréquence de suivi de l'INR, et situations pour lesquelles la fréquence de surveillance de l'INR doit être augmentée
- objectifs d'INR
- comprendre le principe de surdosage si INR supérieur à 3, et de sous dosage si l'INR est inférieur à 2 (si INR cible entre 2-3)
- capacité d'auto adaptation posologique si l'INR n'est pas dans les limites définies
- connaissances des signes évocateurs d'un surdosage

➤ Informations complémentaires sur les patients nécessaires à notre étude :

En plus du questionnaire, un recueil de données complémentaires sur les patients a été réalisé, notamment sur :

- l'âge
- le sexe
- l'autonomie
- l'indication de l'AVK
- nom de l'AVK
- l'ancienneté du traitement AVK
- l'INR cible
- la prescription ou non d'un autre anti thrombotique que l'AVK, ainsi que son indication
- le MMS (Mini Mental Score) de Folstein a également été mesuré chez nos patients avant de les inclure dans notre étude. (Annexe 7)
- Un recueil de l'INR de nos patients a également été effectué avant et après l'entretien pharmaceutique.

➤ L'entretien pharmaceutique :

✓ Outils :

- Questionnaire pré entretien du patient (annexe 3)
- Carnet de suivi des AVK + carte attestant un traitement sous AVK (annexe 4)
- Plaquette d'information AVK, (annexe 8). Ce document a été élaboré par la pharmacie du groupement hospitalier centre et le service de médecine interne en 2016.

✓ Contenu / méthodologie :

Les entretiens pharmaceutiques AVK ont été pratiqués une fois le questionnaire « pré entretien » posé au patient, dans la même journée.

La particularité de ces entretiens reposait sur le fait qu'ils étaient adaptés à chaque patient, en fonction des réponses qu'il avait donné au 1^{er} questionnaire.

En effet, après avoir étudié les réponses du patient au 1^{er} questionnaire, ce sont les notions les moins bien comprises par chacun des patients qui étaient abordées avec insistance lors de l'entretien.

L'entretien était interactif, et le patient était encouragé à poser des questions à tout moment lors de l'entretien.

1.4 Méthode d'analyse statistique

Nos résultats ont été recueillis dans un tableau Excel, puis analysés à l'aide d'un logiciel statistique en ligne : BiostaTGV (65).

Pour tous les tests statistiques, le seuil de significativité est fixé à 5%. (Soit $p \leq 0,05$)

- Pour comparer les caractéristiques démographiques des patients à l'officine et à l'hôpital, un test du Chi² a été réalisé après vérification des conditions de validité (effectifs théoriques supérieurs ou égaux à 5 et indépendance des observations). (Tableau 5)
- Pour comparer la suite de nos données recueillies, différents tests ont été utilisés. Dans le cas de petits échantillons ($n < 30$) un test de Shapiro-Wilk a été réalisé au préalable pour vérifier la normalité des distributions, et lorsque les distributions n'étaient pas Gaussiennes, des tests non paramétriques ont été utilisés.
 - Pour comparer des données appariées, les tests suivants ont été réalisés:
 - ✓ Si $n \geq 30$, et si les données sont distribuées selon une loi normale : test de student apparié (Tableaux 6, 7 et 8)
 - ✓ Si $n < 30$, et si les données ne sont pas distribuées selon une loi normale : test des rangs signés de wilcoxon (Tableau 9, 10 et 11)

- Pour comparer des données non appariées, les tests suivants ont été réalisés (Figure 7):

- ✓ Si $n \geq 30$, et si les données sont distribuées selon une loi normale : test de student non apparié
- ✓ Si $n \geq 30$, et si les données ne sont pas distribuées selon une loi normale: test de Mann-whitney
- ✓ Si $n < 30$, et si les données sont distribuées selon une loi normale: test de Mann-whitney

➤ Enfin, une analyse des figures 10 et 11 a été réalisée à l'aide de modèles linéaires à effet mixte. Il s'agit de modèles de régression linéaire avec 2 variables fixes:

- le questionnaire (3 modalités : pré-entretien, post entretien précoce, post entretien tardif)

-et, soit l'autonomie (2 modalités : autonome, non autonome), soit le MMS (3 modalités : faible, intermédiaire, élevé).

Un effet aléatoire a été ajouté pour prendre en compte le fait que les mesures ont été répétées chez un même sujet. Il a été utilisé pour cela le package R nlme.(66)

1.5 Ethique et cadre réglementaire

Comité d'éthique :

L'étude n'a pas nécessité l'approbation d'un comité d'éthique en France selon l'article L 1121-1 du code de santé publique.

L'étude était également conforme à la pratique professionnelle en France décrite dans l'article R 4127 du code de santé publique.

Nous n'avons aucun conflit d'intérêt dans notre étude.

2. RESULTATS

2.1 Caractéristiques sociodémographiques

Caractéristiques Démographiques	Echantillon en Officine (n=30)	Echantillon à l'hôpital (n=30)	p (significatif si $p \leq 0,05$)
<u>Sexe :</u>			p=0,60
- Homme	12	14	
- Femme	18	16	
<u>Age :</u>			p=0,11
- ≤ 80 ans	14	8	
- > 80 ans	16	22	
Moyenne	83	86	
<u>Ancienneté du traitement AVK :</u>			p=0,44
- ≤ 10 ans	17	14	
- > 10 ans	13	16	
Moyenne	9,8	8,4	
<u>MMS :</u>			p=0,55
- [17-20]	8	7	
- [21-25]	9	13	
- [26-30]	13	10	
- Moyenne	25,13	24,4	
<u>Patients autonomes :</u>	86%	73%	

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des populations d'études

Les populations étudiées à l'hôpital et à l'officine ne sont pas significativement différentes.

2.2 Répartition des types d'AVK

2.2.1 A l'officine

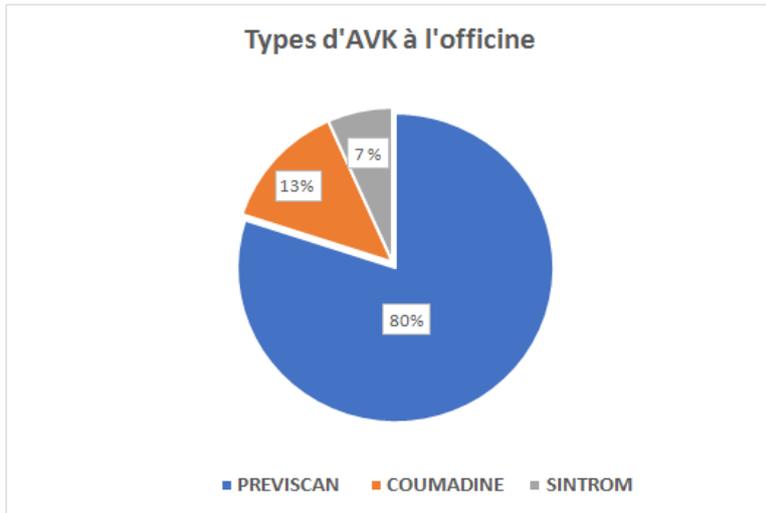


Figure 5: Répartition des types d'AVK en officine

2.2.2 A l'hôpital

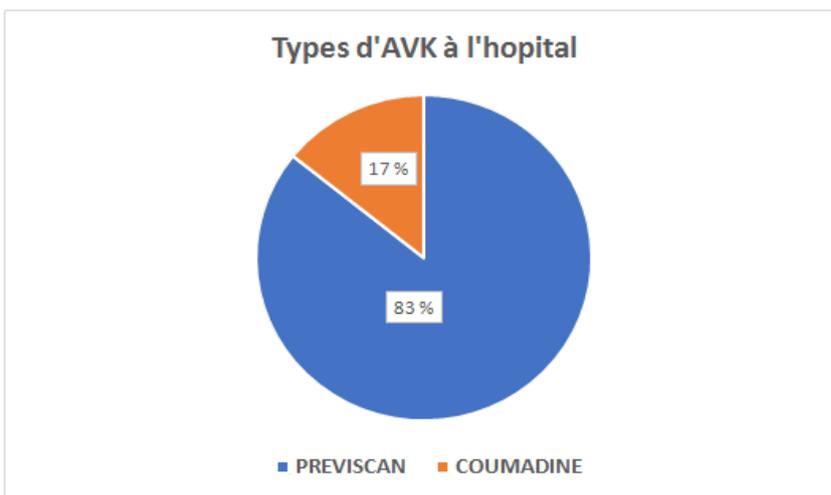


Figure 6: Répartition des types d'AVK à l'hôpital

Le Sintrom, n'est pas disponible dans l'établissement où s'est déroulée l'étude, ce qui explique les résultats à l'hôpital.

2.3 Objectif principal : évaluation de l'impact de l'entretien pharmaceutique sur le savoir des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement AVK

2.3.1 A l'officine

Patients	Pré - Entretien (Note /20)	Post - Entretien Précoce (Note /20)
Patient 1	18.7	19.45
Patient 2	11.55	16.9
Patient 3	13.65	19.25
Patient 4	13.55	19.35
Patient 5	11.45	15.35
Patient 6	14	19.25
Patient 7	13.1	17.55
Patient 8	15.8	19.25
Patient 9	13.4	18.85
Patient 10	11.85	18.65
Patient 11	17.55	19.25
Patient 12	11.35	14.2
Patient 13	13.15	18.15
Patient 14	15	19.2
Patient 15	12.3	17.65
Patient 16	11.65	17.85
Patient 17	13.75	18.75
Patient 18	14.95	18.85
Patient 19	17.7	19.45
Patient 20	15.15	18.85
Patient 21	10.3	17.05
Patient 22	14.05	18.75
Patient 23	14.75	18.45
Patient 24	13.35	15.65
Patient 25	15.05	18.4
Patient 26	15.9	19.55
Patient 27	15.15	19.6
Patient 28	12.1	18.9
Patient 29	15.75	18.9
Patient 30	12.1	19.6

Tableau 6: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en pré et post entretien précoce réalisés en officine

Les notes au questionnaire en post entretien précoce, sont statistiquement différentes des notes en pré entretien, à l'officine ($p= 4,73 \text{ E-}15$). En effet, les notes en post entretien précoces sont plus élevées.

Patients	Post - Entretien Précoce (Note /20)	Post - Entretien Tardif (Note / 20)
Patient 1	19.45	19.45
Patient 2	16.9	17.1
Patient 3	19.25	19.25
Patient 4	19.35	19.25
Patient 5	15.35	15.35
Patient 6	19.25	19.25
Patient 7	17.55	17.55
Patient 8	19.25	19.25
Patient 9	18.85	18.85
Patient 10	18.65	19.25
Patient 11	19.25	19.25
Patient 12	14.2	14.6
Patient 13	18.15	18.15
Patient 14	19.2	19.2
Patient 15	17.65	17.65
Patient 16	17.85	17.85
Patient 17	18.75	18.75
Patient 18	18.85	18.85
Patient 19	19.45	19.45
Patient 20	18.85	18.85
Patient 21	17.05	17.05
Patient 22	18.75	18.75
Patient 23	18.45	18.45
Patient 24	15.65	15.65
Patient 25	18.4	18.4
Patient 26	19.55	19.25
Patient 27	19.6	18.75
Patient 28	18.9	19.25
Patient 29	18.9	18.9
Patient 30	19.6	19.6

Tableau 7: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en post entretien précoce et tardif réalisés en officine

Les notes au questionnaire en post entretien tardifs, ne sont statistiquement pas différentes des notes en post entretien précoce, à l'officine (**p= 0,81**).

2.3.2 A l'hôpital

Patients	Pré - Entretien (Note /20)	Post - Entretien Précoce (Note /20)
Patient 1	13.2	16.7
Patient 2	13.75	17.45
Patient 3	10.45	16.45
Patient 4	13.9	15.7
Patient 5	13.3	17.3
Patient 6	14.65	18.6
Patient 7	12.1	17.7
Patient 8	18.4	19.25
Patient 9	9.8	13.75
Patient 10	13.25	16.35
Patient 11	17.1	18.1
Patient 12	10.8	13.4
Patient 13	11.15	15.8
Patient 14	13.5	17
Patient 15	11.75	16.35
Patient 16	11.8	14.35
Patient 17	10.1	16.3
Patient 18	14.35	18.05
Patient 19	13.75	15.75
Patient 20	13.85	16.25
Patient 21	14.05	17.35
Patient 22	13.95	17.75
Patient 23	10.45	18.1
Patient 24	13.15	16.85
Patient 25	15.45	17.65
Patient 26	9.45	16.65
Patient 27	10.75	17.25
Patient 28	14.55	16.55
Patient 29	10.35	14.45
Patient 30	10	17

Tableau 8: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en pré et post entretien précoce réalisés à l'hôpital

Les notes au questionnaire en post entretien précoce, sont statistiquement différentes des notes en pré entretien, à l'hôpital ($p= 1,2 E-12$).

En effet, les notes en post entretien précoces sont plus élevées.

Patients	Post - Entretien précoce (Note /20)	Post - Entretien Tardif (Note / 20)
Patient 1	16.7	16.7
Patient 2	17.45	17.55
Patient 3	16.45	16.55
Patient 4	15.7	16.7
Patient 5	17.3	17.5
Patient 6	18.6	18.8
Patient 7	17.7	17.7
Patient 8	19.25	19
Patient 9	13.75	14.35
Patient 10	16.35	16.85
Patient 11	18.1	18.35
Patient 12	13.4	13.6
Patient 13	15.8	16
Patient 14	17	17.1
Patient 15	16.35	16.55
Patient 16	14.35	14.15
Patient 17	16.3	16.5
Patient 18	18.05	17.65
Patient 19	15.75	15.55
Patient 20	16.25	16.05
Patient 21	17.35	17.45
Patient 22	17.75	17.55
Patient 23	18.1	18.1
Patient 24	16.85	17.85
Patient 25	17.65	17.75
Patient 26	16.65	*
Patient 27	17.25	*
Patient 28	16.55	*
Patient 29	14.45	*
Patient 30	17	*

* perdus de vue

Tableau 9: Notes sur 20 obtenues par les patients aux questionnaires, en post entretien précoce et tardif réalisés à l'hôpital

Les notes obtenus au questionnaire, en post entretien tardif ne sont statistiquement pas différentes des notes en post entretien précoce à l'hôpital (**p= 0,10**).

A noter que cette comparaison n'a été réalisable que sur 25 patients, étant donné que nous avons eu 5 perdus de vue en post entretien tardif.

2.4 Comparaison des résultats à l'hôpital et à l'officine

2.4.1 Comparaison des notes moyennes

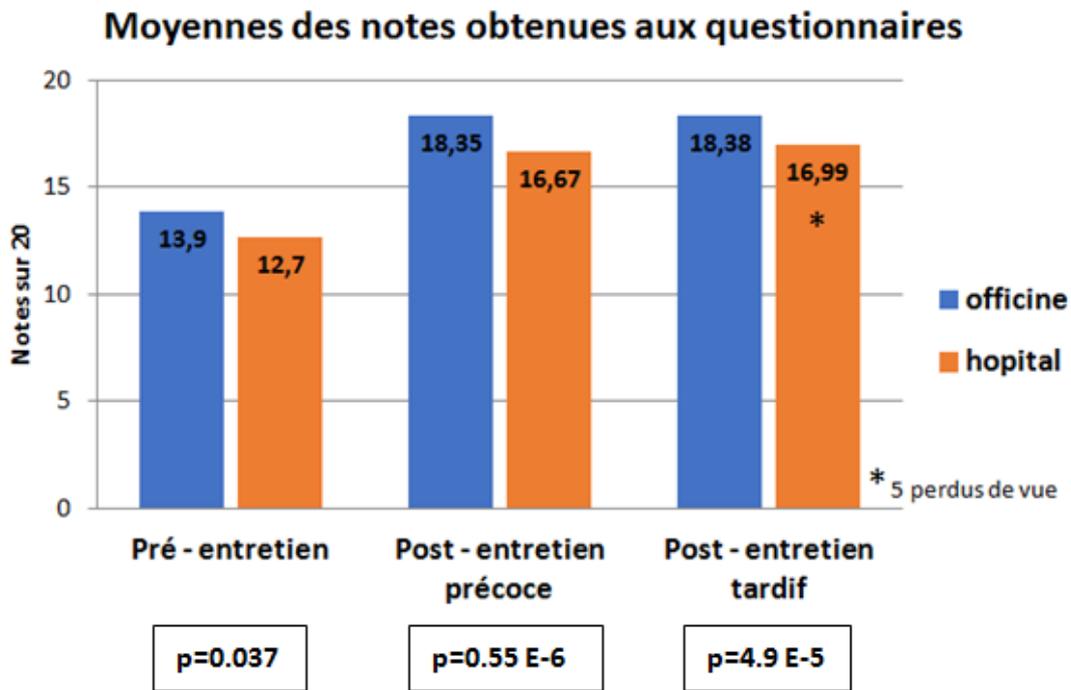


Figure 7: Comparaison des notes moyennes obtenues en officine et à l'hôpital

-La note moyenne de nos patients obtenue au questionnaire en pré entretien était de :

- 13,9/20 à l'officine
- 12,7/20 à l'hôpital

Les notes étaient statistiquement différentes à l'hôpital et à l'officine, au questionnaire en pré entretien. (p=0,037).

Ainsi, la note moyenne en pré entretien était plus élevée à l'officine.

-La note moyenne de nos patients obtenue au questionnaire en post entretien précoce était de :

- 18,35 à l'officine
- 16,67 à l'hôpital

Les notes étaient statistiquement différentes à l'hôpital et à l'officine, au questionnaire en post entretien précoce. (p=0,55 E-6).

Ainsi, la note moyenne en post entretien précoce était plus élevée à l'officine.

-La note moyenne de nos patients obtenue au questionnaire en post entretien tardif était de :

- 18,38 à l'officine
- 16,99 à l'hôpital (moyenne réalisée sur 25 patients car il y avait 5 perdus de vue)

Les notes étaient statistiquement différentes à l'hôpital et à l'officine, au questionnaire en post entretien tardif. ($p=4,9 \text{ E-}5$). Ainsi, la note moyenne en post entretien tardif était plus élevée à l'officine.

2.4.2 Comparaison de la répartition des notes par questions

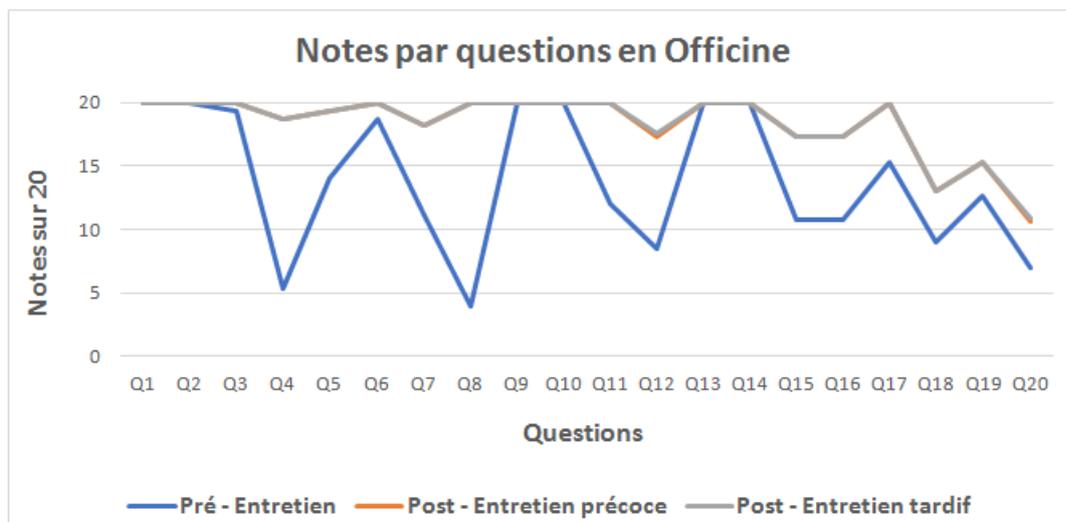


Figure 8: Répartition des notes par questions en Officine

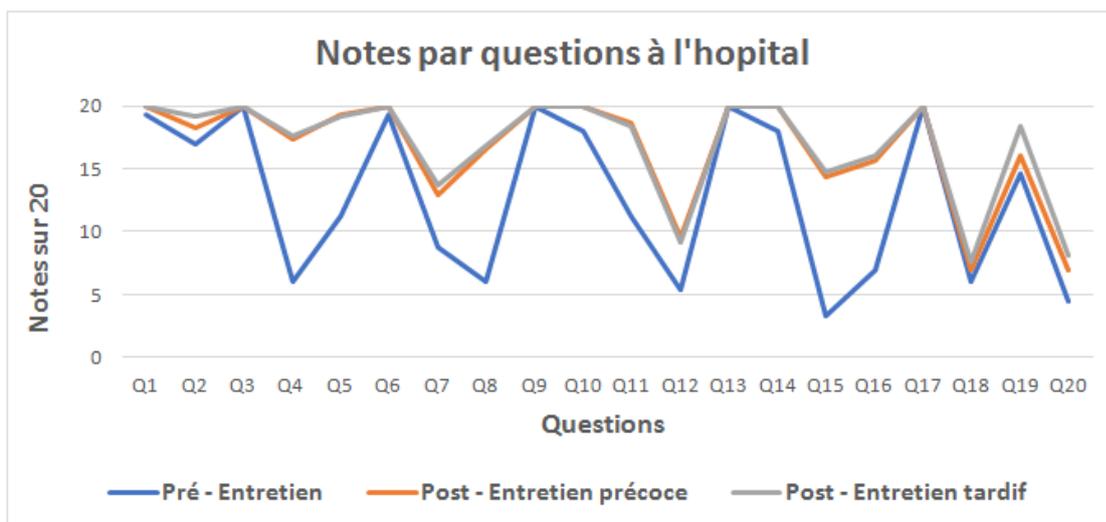


Figure 9: Répartition des notes par question à l'hôpital

Les notes par question à l'hôpital, étaient quasiment identiques en post-entretien précoce et post-entretien tardif, ce qui explique le chevauchement des 2 courbes.

A noter que les notes par question à l'hôpital en post entretien tardif, ont été calculés sur 25 patients car il y avait 5 perdus de vue à l'hôpital en post entretien tardif.

➤ Comparaison des notes en pré entretien et post entretien précoce :

A l'officine, 14 questions ont vu leur note progresser entre le questionnaire en pré entretien, et post entretien précoce, contre 15 à l'hôpital.

L'évolution des notes par question était plus ou moins marquée selon les questions :

- les questions dont l'évolution était la plus marquée étaient à l'officine comme à l'hôpital les questions : 4, 5, 7, 8, 11, 12, 15 et 16.
- Les questions dont l'évolution était la moins marquée étaient les suivantes :
 - ⇒ A l'officine, questions: 3, 6, 17, 18, 19, 20.
 - ⇒ A l'hôpital, questions : 1, 2, 10, 14, 18, 19, 20.

Que ce soit à l'hôpital ou à l'officine, nous n'avons constaté aucune diminution de notes, entre les notes en pré entretien et post entretien précoce.

➤ Comparaison des notes en post entretien précoce et post entretien tardif :

A l'officine, 2 questions ont vu leur note progresser entre le questionnaire en post entretien tardif et post entretien précoce, contre 8 à l'hôpital. L'évolution de ces notes était peu marquée à l'hôpital comme à l'officine.

- ⇒ A l'officine, questions : 12, 20.
- ⇒ A l'hôpital, questions : 2, 4, 7, 15, 16, 18, 19, 20

A l'officine, les 18 questions restantes avaient une note égale en post entretien précoce et tardif et n'ont donc pas évolué. A l'hôpital, les 12 questions restantes avaient une note égale en post entretien précoce et tardif et n'ont donc pas évolué.

Que ce soit à l'hôpital ou à l'officine, nous n'avons constaté aucune diminution de notes, entre les notes en post entretien précoce et tardif.

2.4.3 Comparaison des notes moyennes, en fonction du MMS

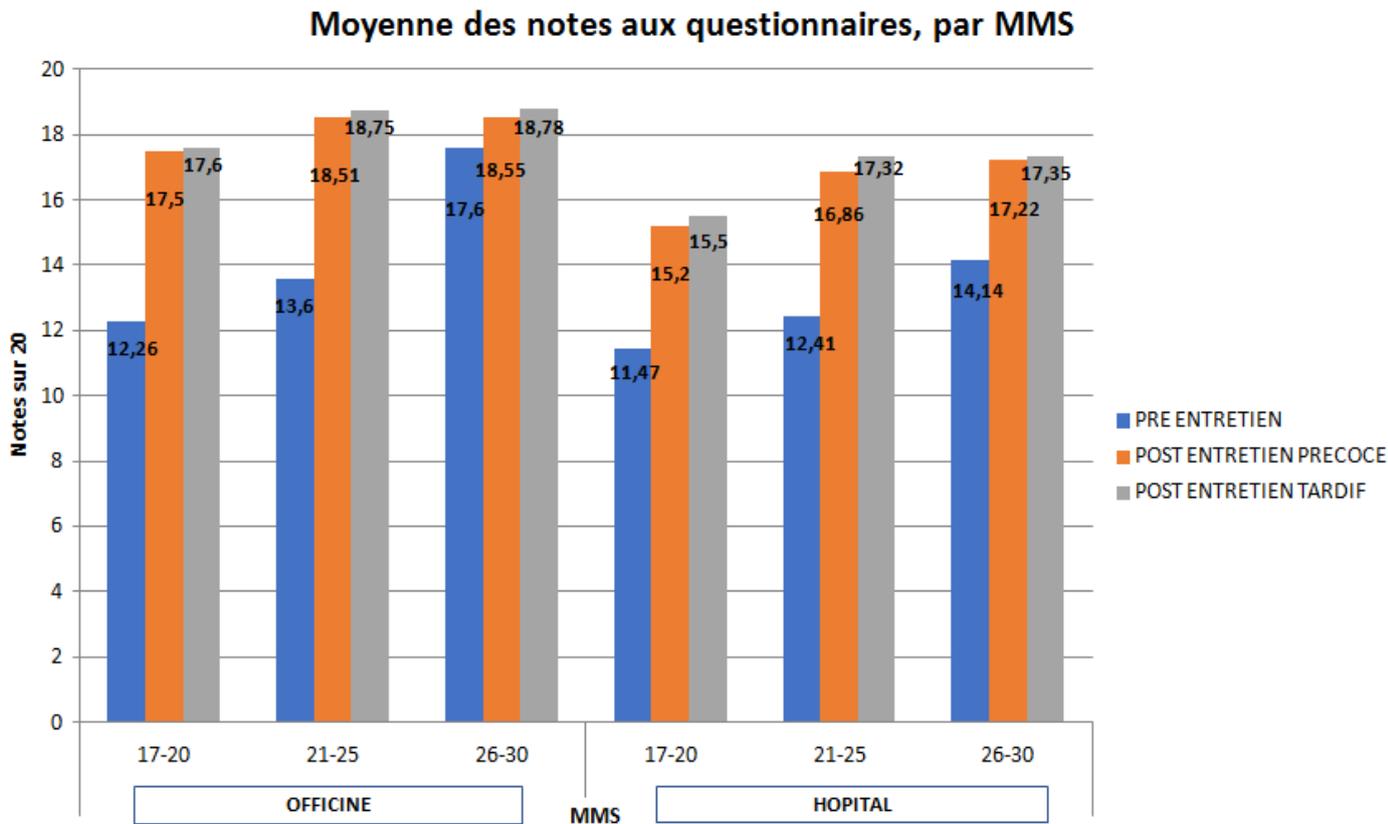


Figure 10: Comparaison des notes moyennes par MMS, à l'officine et à l'hôpital

- A l'officine, il existe une différence significative ($p=0,0036$), au risque 5% entre les notes obtenues chez les patients ayant un MMS élevé [26-30] par rapport à ceux ayant un MMS bas [17-20], mais également une différence significative ($p=0,0475$) entre les patients ayant un MMS intermédiaire [21-25] par rapport à ceux ayant un MMS bas [17-20].
- A l'hôpital, il existe une différence significative ($p=0,0030$), au risque 5% entre les notes obtenues chez les patients ayant un MMS élevé [26-30] par rapport à ceux ayant un MMS bas [17-20], mais également une différence significative ($p=0,0456$) entre les patients ayant un MMS intermédiaire [21-25] par rapport à ceux ayant un MMS bas [17-20].

2.4.4 Comparaison des notes moyennes en fonction de l'autonomie

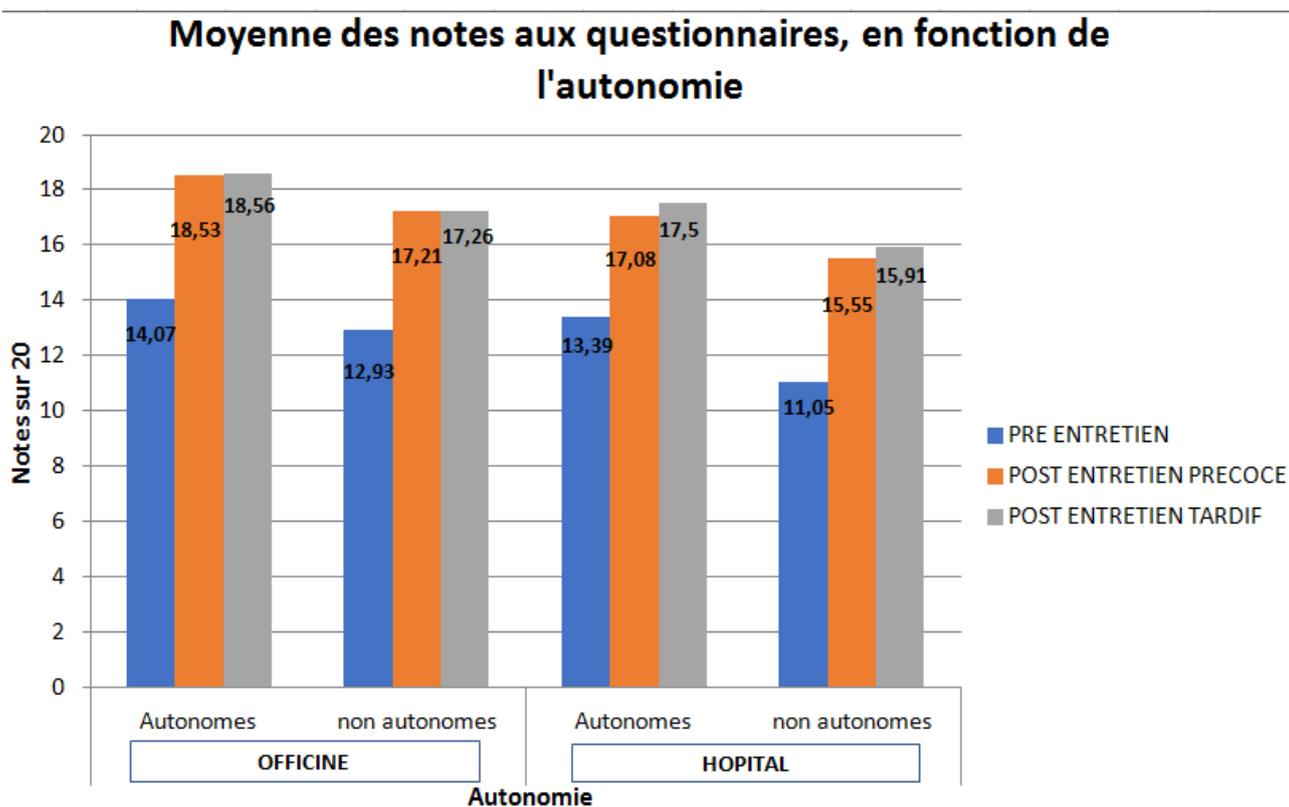


Figure 11: Comparaison des notes moyennes en fonction de l'autonomie, à l'officine et à l'hôpital

- En officine, il n'existe pas de différence significative ($p=0,0931$) au risque 5% entre les notes obtenues chez les patients autonomes et non autonomes mais une différence significative au risque 10% (étant donné l'effectif faible de patients non autonomes en officine, ce qui diminuerait la puissance du test).
- A l'hôpital il existe une différence significative ($p=0,0008$), au risque 5% entre les notes obtenues chez les patients autonomes et non autonomes.

2.5 Evaluation de l'impact biologique des entretiens sur nos patients

2.5.1 A l'officine

INR Selon l'INR cible	Pré Entretien	Post Entretien
<u>INR cible entre 2 et 3</u>		
Patient 1	2.5	2.2
Patient 2	2.1	2.2
Patient 3	2.3	2.25
Patient 4	2.4	2.3
Patient 5	2.1	2.3
Patient 6	2.7	2.6
Patient 7	2.5	2.2
Patient 8	2.3	2.4
Patient 9	2	1.8
Patient 10	2.4	2.3
Patient 11	2.1	2.6
Patient 12	3	3.1
Patient 13	2.7	3
Patient 14	2.5	2.1
Patient 15	2.1	2.4
Patient 16	2.4	2.8
Patient 17	2.8	2.9
Patient 18	2.1	2.2
Patient 19	2	2.3
Patient 20	2.4	2.6
Patient 21	3	3.2
Patient 22	2.4	2.1
Patient 23	2.3	2.4
Patient 24	2.3	2.7
Patient 25	2.4	2.7
Patient 26	2.5	2.6
<u>INR cible entre 3 et 4.5</u>		
Patient 27	2.1	2.45
Patient 28	3.5	3.6
Patient 29	3.1	2.7
Patient 30	2.7	3.8

Tableau 10 : Moyennes des INR en pré et post entretien pharmaceutique en Officine

-Pour les INR cibles entre 2 et 3, **p = 0.25**

-Pour les INR cibles entre 3 et 4.5, **p = 0.625**

Donc les moyennes des INR en post entretien, ne sont statistiquement pas différentes des moyennes des INR en pré entretien, à l'officine.

2.5.2 A l'hôpital

INR Selon INR cible	Pré Entretien	Post Entretien
<u>INR cible entre 2 et 3</u>		
Patient 1	2.2	2.5
Patient 2	1.8	2.2
Patient 3	2.1	2.3
Patient 4	2.3	2.1
Patient 5	2.1	2.4
Patient 6	2.05	2.1
Patient 7	2.4	1.8
Patient 8	2.2	1.9
Patient 9	2.1	2.3
Patient 10	1.8	2.1
Patient 11	2.2	2
Patient 12	2.3	2.1
Patient 13	2	2.3
Patient 14	2.4	2.5
Patient 15	2.8	2.5
Patient 16	2.7	2.3
Patient 17	2.2	2.1
Patient 18	2	2.4
Patient 19	2	2
Patient 20	2.3	2.6
Patient 21	2.1	2.3
Patient 22	1.8	2.4
Patient 23	2.4	2.6
Patient 24	2.7	2.6
Patient 25	1.9	2.1
<u>INR cible entre 3 et 4.5</u>		
Patient 26	3.2	3.8
Patient 27	3	3.1
Patient 28	3.1	3.5
Patient 39	2.2	2.5
Patient 30	3.4	2.3

Tableau 11 : Moyennes des INR en pré et post entretien pharmaceutique à l'hôpital

-Pour les INR cibles entre 2 et 3, **p = 0.27**

-Pour les INR cibles entre 3 et 4.5, **p = 0.625**

Donc les moyennes des INR en post entretien, ne sont statistiquement pas différentes des moyennes des INR en pré entretien, à l'hôpital.

3. DISCUSSION

3.1 Discussion des résultats principaux de l'étude

Les résultats de notre étude ont permis de constater qu'avant de réaliser un entretien AVK, 40% des notions essentielles à retenir par un patient sous AVK ne sont pas connues par les patients à l'hôpital, contre 25 % à l'officine.

La note obtenue au questionnaire en post-entretien précoce était meilleure qu'en pré-entretien, mettant en évidence les bénéfices de l'entretien personnalisé. La différence entre ces deux notes était statistiquement significative à l'officine ($p= 4,73 \text{ E-}15$), comme à l'hôpital ($p= 1,2 \text{ E-}12$). Ainsi, l'entretien pharmaceutique que nous avons réalisé avec nos patients à l'officine s'avère utile pour nos patients, dans le sens d'une amélioration significative de leurs connaissances, tout de suite après l'entretien pharmaceutique.

La note obtenue en post-entretien tardif était approximativement la même, voire même légèrement plus élevée que la note obtenue en post-entretien précoce. La différence entre ces deux notes n'était statistiquement pas significative à l'officine ($p= 0,81$) comme à l'hôpital ($p= 0,10$). Ainsi, ces résultats nous permettent de constater que les connaissances acquises au cours de l'entretien AVK sont conservées par nos patients 1 mois après, voire même améliorées. Ces résultats pourraient être en partie dus au fait que nous avons distribué à nos patients un carnet AVK, et une plaquette d'information au cours de l'entretien pharmaceutique, afin que les patients puissent les consulter chez eux. De plus, l'entretien pharmaceutique a peut-être éveillé la curiosité de nos patients, qui auraient ré abordé le sujet lors d'une visite éventuelle chez le médecin traitant qui a lui aussi un rôle fondamental d'éducation.

Les patients interrogés à l'officine avaient une meilleure note que les patients interrogés à l'hôpital, au questionnaire en pré-entretien ($p= 0,037$), en post-entretien précoce ($p= 0,55 \text{ E-}6$) et en post-entretien tardif ($p= 4,9 \text{ E-}5$) de manière significative. Ainsi, les résultats à l'officine étaient meilleurs qu'à l'hôpital pour les 3 questionnaires posés. Ceci pourrait être dû au fait que les patients hospitalisés avait un MMS moyen plus bas (24,4/30) que celui de l'officine (25,1/30), du fait du déclin cognitif possible chez la personne âgée lors d'une hospitalisation (67). En effet, un syndrome confusionnel est constaté chez 10 à 15 % des

patients âgés admis à l'hôpital (68). De plus, la moyenne d'âge à l'hôpital (86 ans) était plus élevée qu'à l'officine (83 ans). Enfin, l'ancienneté moyenne du traitement par AVK était plus élevée à l'officine (9,8 ans) qu'à l'hôpital (8,4 ans) ce qui pourrait justifier une meilleure maîtrise du sujet par les patients de l'officine. Enfin, les patients hospitalisés seraient en moins bonne santé que les patients de l'officine. En effet il ne faudrait pas passer outre la raison pour laquelle les patients sont entrés à l'hôpital.

Pour finir, à l'hôpital comme à l'officine, les moyennes des INR en post entretien, ne sont statistiquement pas différentes des moyennes des INR en pré entretien. Ainsi, nous n'avons pas pu démontrer un impact direct de l'entretien pharmaceutique sur la biologie de nos patients. Nous avons calculé la moyenne des INR en pré entretien et post entretien, sur seulement 2 valeurs chacune. Ainsi, 2 valeurs ne suffisent pas pour conclure. Il aurait fallu suivre les INR de nos patients sur une longue période avant puis après l'entretien pharmaceutique. Nous n'avons pas pu réaliser ce suivi par manque de temps. Il aurait été intéressant de calculer le temps passé dans l'INR cible comme dans l'étude menée en 2008 par la HAS, visant à évaluer l'auto surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK (69).

3.2 Comparaison de l'étude à la littérature

D'après une étude réalisée en 2014 dans le service de cardiologie d'Ouagadougou, consistant à évaluer le niveau de connaissances des patients sur la gestion du traitement par AVK, les connaissances des patients sur la gestion des AVK étaient fragmentaires et insuffisantes pour assurer la sécurité et l'efficacité du traitement. Leur étude a ainsi conclu sur la nécessité des entretiens pharmaceutiques du fait de ce défaut de connaissances des patients (70). En effet, notre étude nous a permis de vérifier ce phénomène en constatant les notes basses obtenues au questionnaire en pré-entretien. De plus, d'après une étude réalisée en 2011 en officine, visant à évaluer les connaissances des patients sous AVK, il y a encore des progrès à faire en termes d'information sur certains points du traitement malgré les différentes actions menées par l'ANSM par exemple (71).

D'après une étude menée par Observia et l'Union des syndicats des pharmaciens d'officine (USPO), auprès de 1284 pharmaciens, en avril 2017, l'observance des patients sous AVK serait significativement améliorée grâce aux entretiens pharmaceutiques. En effet, selon leur étude, l'observance moyenne des patients n'ayant réalisé aucun entretien est de 79,35%, elle est de 81,3% pour les patients ayant réalisé au moins un entretien, et de 83,42% pour ceux ayant bénéficié de plus d'un entretien (72). Les entretiens AVK ayant pour objectif d'informer les patients, favoriserait une amélioration de l'observance de nos patients. En effet, l'information du patient sur sa maladie est le premier pas pour assurer une bonne observance (73).

Une étude menée dans un service de cardiologie / soins intensifs, visant à évaluer l'éducation thérapeutique des patients sous AVK dans leur service, obtient des résultats moins bons que notre étude (74). En effet, Par la comparaison des « scores » obtenus à l'entrée (avant entretien) et à la sortie de l'hôpital (après entretien), l'évolution du score a évolué de seulement 1.59 points sur 20, contre 3.97 points sur 20 dans notre étude. (Note moyenne en pré entretien = 12.7/20, note moyenne en post entretien précoce = 16.67 /20). Ainsi, nous réalisons que nos entretiens pharmaceutiques ont été d'une réelle utilité pour nos patients dans notre service.

Dans une étude menée à l'officine en 2011 dans le cadre d'une thèse de pharmacie, visant à évaluer les connaissances des patients sous AVK, il est constaté que certaines notions sont mal connues des patients (71) :

- Seulement 37,5% des patients savent quelle est la conduite à tenir en cas d'oubli. En effet, dans notre étude, cette notion était mal connue des patients avant de réaliser un entretien pharmaceutique. Cependant les questions 4 et 5 de notre questionnaire concernant la conduite à tenir en cas d'oubli font parti des questions dont l'évolution de la note était la plus marquée après un entretien. Ainsi, l'entretien pharmaceutique permettrait aux patients de mieux gérer un oubli de prise du traitement.
- Seulement 66,7% des patients pensent à informer le médecin et le pharmacien qu'ils suivent un traitement par AVK, or dans notre étude ce phénomène est confirmé. Cependant, après l'entretien, les patients maîtrisent beaucoup mieux cette notion, étant donné que la question 7 la concernant fait partie de celles dont l'évolution de la note est la plus marquée après un entretien.

- Seulement 45,8 % suivent leur traitement sur un carnet de suivi. En effet, dans notre étude nous remarquons que peu de patients suivent leur traitement sur un carnet de suivi avant de réaliser un entretien AVK (questions 11-12). Cependant, après l'entretien les patients semblent tous tenir ce carnet de suivi.
- Seulement 29,2% des patients connaissent l'impact d'un INR trop bas, et 54,2 % l'impact d'un INR trop haut (75). Or dans notre étude, ces notions sont mal comprises de nos patients avant d'avoir réalisé un entretien, mais font partis des questions dont l'évolution est la plus marquée après un entretien (questions 15-16).

Ainsi, selon notre étude, l'entretien pharmaceutique aurait eu un impact conséquent sur ces notions citées précédemment, initialement mal connues des patients.

Selon une étude menée en 2010 dans le cadre d'une thèse de pharmacie, visant à évaluer les connaissances des patients sous AVK, 76,3% des patients ne connaissent pas les signes évocateurs d'un surdosage aux AVK (76). Ce phénomène est confirmé dans notre étude au vu des résultats obtenus à la question 20 portant sur les effets indésirables. En effet, cette notion est mal connue des patients avant l'entretien, et le reste même après l'entretien malgré une légère augmentation des notes à cette question en post-entretien précoce. Cette évolution de note peu marquée pourrait être due au fait que la question posée est plus difficile que d'autres, et reste une notion difficilement assimilable par les patients. De plus, la question est posée à la fin du questionnaire, ainsi, il y aurait une éventuelle diminution de concentration du patient, du fait de la fatigue des patients à la fin du questionnaire. En effet, nous constatons que les 3 dernières questions du questionnaire sont celles dont l'évolution est la moins marquée après l'entretien. Ainsi, il serait nécessaire d'insister sur cette notion avec les patients lors d'un entretien pharmaceutique ultérieur.

3.3 Limites et points fort de l'étude

3.3.1 Limites

Notre étude comporte plusieurs biais et malgré nos efforts reste sans doute critiquable.

3.3.1.1 Limites de méthodologie :

- Biais de sélection : A l'hôpital, l'étude portait seulement sur les patients d'un même service, or il aurait été intéressant de l'étendre sur tout l'établissement. A l'officine, l'étude était réalisée dans une seule officine, il aurait été intéressant de l'étendre sur plusieurs officines. Ces deux mesures n'ont pas été réalisables par manque de temps.
- Nombre de participants : Nous espérons un échantillon plus élevé, pour que l'étude soit plus représentative. En effet, il aurait été intéressant d'augmenter la cohorte pour augmenter la puissance de l'étude. Cependant, le nombre important de critères d'inclusion et d'exclusion peuvent justifier ce biais. De plus, à l'hôpital comme à l'officine, il a fallu l'accord des patients pour participer à notre étude qui leur demandait de nous consacrer du temps. Nous avons compté 2 refus à l'hôpital et 2 refus à l'officine. Enfin, à l'hôpital, nous avons malheureusement perdus de vue 5 patients que nous avons inclus, que nous n'avons pas pu interroger au questionnaire post-entretien tardif.
- Autres limites : Il y avait un biais de mesure dans notre méthodologie car il y avait différents intervenants (interviewer) lors de la procédure à l'hôpital, alors qu'à l'officine il y avait un seul intervenant. Cependant, les différents intervenants suivaient la même méthode et étaient formés de la même manière.
- De plus, nous n'avons pas pu savoir si tout nos patients avaient déjà eu ou non un entretien pharmaceutique avant de les inclure dans notre étude, ni nous renseigner sur sa date.

Pour finir, cette méthodologie est coûteuse en raison du temps nécessaire pour faire les interviews. En effet, le temps moyen estimé pour chaque patient était de 15 minutes par questionnaire (soit 45 minutes pour les 3 questionnaires) et 30 minutes pour l'entretien pharmaceutique, soit 75 minutes au total par patient (1 heure et 15 minutes). De plus, le questionnaire pouvait paraître assez long pour les interviewés, et par conséquent fatiguer les patients en fin de questionnaire, ce qui pouvait influencer négativement sur les réponses.

3.3.1.2 Limites de l'entretien

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte lors de l'entretien, notamment des barrières d'origine fonctionnelle (trouble de l'audition, troubles du langage) ou émotionnelle (patient gêné) chez les patients âgés. Ainsi, le pharmacien a dû établir une relation de confiance, et a dû faire preuve d'empathie.

3.3.2 **Points forts**

3.3.2.1 Points forts de la méthodologie

- La durée de notre étude était de 12 mois, et comprenait donc les 4 saisons de l'année, ce qui nous a permis d'exclure un biais éventuel de saison.
- L'exclusion de tout les patients ayant un MMS $< 17/30$ a permis d'exclure les patients les plus déments. En effet, les patients ayant une démence modérément sévère ou sévère ont été exclus de l'étude.

Un MMS compris entre : [30 - 26] correspond à une absence de démence, [25 - 21] une démence légère, [20 - 15] une démence modérée, [14 - 11] une démence modérément sévère, ≤ 10 une démence sévère (77).

A noter que tout nos patients ayant une démence modérée avaient un MMS compris entre 20 et 17, c'est pourquoi nous avons choisis la borne [20 - 17] pour la démence modérée, et non [20 - 15] étant donné que nous n'avons pas recueilli de MMS à 15 ou 16.

- Le questionnaire était constitué de questions que l'étudiant devait poser au patient de façon ouverte, avec la possibilité de clarifier et d'expliquer la question en cas de non compréhension. Il servait de trame à l'étudiant afin d'aborder toutes les notions essentielles à retenir pour un patient sous AVK, afin d'évaluer ses connaissances. Nous avons interrogé nos patients sous forme d'une interview directe structurée (questionnaire parlé). Les questions sont posées dans un ordre pré défini et on attend des réponses précises. Cette méthode convient généralement mieux qu'un questionnaire à remplir, pour les répondants dont les capacités de lecture et d'écriture ne sont pas suffisantes, comme pour les personnes âgées.

3.3.2.2 Points forts du questionnaire

Le questionnaire qui nous a permis de recueillir nos données, était validé par l'équipe pharmaceutique de l'hôpital Edouard Herriot, inspiré du « question / réponse » de l'ANSM (5). Le barème du questionnaire a été minutieusement étudié pour ne pas biaiser la note globale au questionnaire. De plus, le questionnaire était adapté à la personne âgée. Il comportait toutes les notions essentielles à savoir pour un patient sous AVK. Le questionnaire était visuel, et facilement utilisable par tous les interviewers. La totalité de nos patients a été satisfaite de l'entretien réalisé.

3.3.2.3 Points forts de l'entretien

Dès la prise de rendez-vous puis le déroulé de l'entretien proprement dit, se tisse une relation de professionnel de santé à patient. L'entretien a été réalisé à l'aide du guide d'accompagnement du patient sous AVK, élaboré à partir de documents de référence établis par l'ANSM (4). Le point fort de nos entretiens reposait sur le fait qu'ils étaient ciblés, et orientés en fonction des réponses que le patient avait donné au questionnaire en pré entretien. Ainsi, les notions que nous avons jugées les moins acquises à l'aide du questionnaire pré entretien, ont été abordés avec insistance lors de l'entretien pharmaceutique. En plus d'informer les patients, nous leur avons distribué un carnet de suivi des AVK, afin d'impliquer le patient dans la surveillance de son traitement, avec une carte attestant que le patient est sous AVK. Enfin, une plaquette d'information a été distribuée afin que le patient sorte de l'entretien avec des outils d'information consultables à domicile.

CONCLUSION

Les AVK, d'utilisation fréquente chez les personnes âgées, exposent les patients à deux risques principaux : l'hémorragie ou la thrombose.

L'ANSM préconise la réalisation d'entretiens pharmaceutiques aux pharmaciens, avec leurs patients pour limiter ces risques.

Dans cette étude, nous avons souhaité évaluer l'impact des entretiens pharmaceutiques sur le savoir, savoir-faire et savoir être des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement AVK. Pour ce faire, un questionnaire de 20 questions a été posé à nos patients à 3 reprises : en pré-entretien, en post entretien précoce (dans les 3 jours suivant l'entretien) et en post entretien tardif (1 mois après l'entretien).

Notre étude est prospective, elle est composée de 30 patients à l'hôpital, et de 30 patients à l'officine. D'après notre étude, à l'hôpital comme à l'officine, l'entretien pharmaceutique a permis une amélioration significative des connaissances des patients vis-à-vis de leur traitement AVK. Cette amélioration est plus marquée en officine qu'à l'hôpital.

En effet, les notes obtenues au questionnaire juste après l'entretien étaient meilleures qu'avant l'entretien à l'officine ($p=4,73 \text{ E-}15$) et à l'hôpital ($p=1,2 \text{ E-}12$). De plus, les notes obtenues 1 mois plus tard n'ont pas diminué à l'officine ($p= 0,81$) et à l'hôpital ($p=0,10$).

Nous n'avons pas constaté d'impact de l'entretien sur l'INR des patients ayant un INR cible entre 2 et 3, que ce soit en officine ($p= 0,25$) ou à l'hôpital ($p= 0,27$).

Ainsi, l'entretien pharmaceutique permettrait une amélioration significative des connaissances des patients de plus de 75 ans sous AVK. Cependant certaines notions restent difficilement assimilables justifiant un entretien ultérieur, ce qui a été mis en œuvre dans l'officine dans laquelle a été réalisée cette étude.

Nous avons remarqué un retour positif de tous les patients ayant participé à l'étude. En effet, l'intérêt que nous avons porté à leur égard a été très apprécié. Les patients concernés se sont sentis pris en charge, et ont pris conscience de l'importance et du rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique des patients sous AVK.

Les résultats de l'étude et le retour positif des patients nous laissent penser qu'il serait utile que notre démarche soit pérennisée et s'étende à plus grande échelle. En effet, les entretiens étant incontournables pour un meilleur suivi des patients traités par AVK, il faudrait rendre ce phénomène plus connu et que des moyens humains soient en corrélation.

Le Président de la thèse,
Nom :

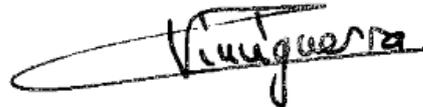
Professeur Roselyne BOULIEU

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **13 NOV. 2017**
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

RESUME

BENKIMOUN Rebecca : Evaluation du savoir, savoir-faire et savoir être des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leurs traitements anti vitamine k avant et après entretien pharmaceutique

Contexte : Les anti vitamines k (AVK) sont des médicaments à marge thérapeutiques étroites et d'utilisation fréquente chez les personnes âgées. Ils exposent les patients à deux risques principaux : l'hémorragie ou la thrombose. Pour limiter ces risques, les pharmaciens sont autorisés à proposer des entretiens pharmaceutiques à ces patients. Nous avons souhaité évaluer l'impact de ces entretiens sur le savoir, savoir-faire et savoir être des patients de plus de 75 ans vis-à-vis de leur traitement AVK.

Méthode : Cette étude épidémiologique observationnelle a été réalisée sur une cohorte de 30 patients à l'hôpital et de 30 patients à l'officine. Un questionnaire de 20 questions a été posé à nos patients à 3 reprises : En pré-entretien, en post entretien précoce (dans la journée de l'entretien) et en post entretien tardif (1 mois après l'entretien). L'entretien était adapté aux lacunes constatées lors du questionnaire réalisé avant l'entretien. Une analyse des 2 INR précédents et suivants l'entretien a été également réalisé.

Résultats : La cohorte en Officine était composée à 53% de patients de plus de 80 ans et d'une majorité de femmes (60%). La cohorte à l'hôpital était composée à 73% de patients âgés de plus de 80 ans et également d'une majorité de femmes (53%).

En Officine, les notes obtenues au questionnaire juste après l'entretien étaient meilleures qu'avant l'entretien ($p=4,73 \times 10^{-15}$). De plus les notes obtenues 1 mois plus tard n'ont pas diminuées ($p=0,81$). A l'hôpital, les notes obtenues au questionnaire juste après l'entretien étaient meilleures qu'avant l'entretien ($p=1,2 \times 10^{-12}$) et les notes obtenues 1 mois plus tard n'ont pas diminuées ($p=0,10$). Nous n'avons pas constaté l'impact de l'entretien sur l'INR des patients ayant un INR cible entre 2 et 3, que ce soit en Officine ($p=0,25$) ou à l'hôpital ($p=0,27$).

Conclusion : D'après notre étude, à l'hôpital comme à l'officine, l'entretien pharmaceutique a permis une amélioration significative des connaissances des patients vis-à-vis de leur

traitement AVK. Cette amélioration est plus marquée en Officine qu'à l'hôpital. Cependant certaines notions restent difficilement assimilées ce qui justifie le fait d'insister sur ces notions lors d'un entretien pharmaceutique ultérieur.

MOTS CLES - Entretien pharmaceutique - Anti Vitamines K - Prévention
 - Iatrogénie - Education thérapeutique - Gériatrie

JURY Madame le Professeur BOULIEU Roselyne, PU-PH

Madame le Docteur MOCH Céline, Pharmacien responsable

Monsieur le Docteur TRIOLAIRE Éric, Pharmacien titulaire en officine

Monsieur le Docteur CHUZEVILLE Michel, Médecin chef de service

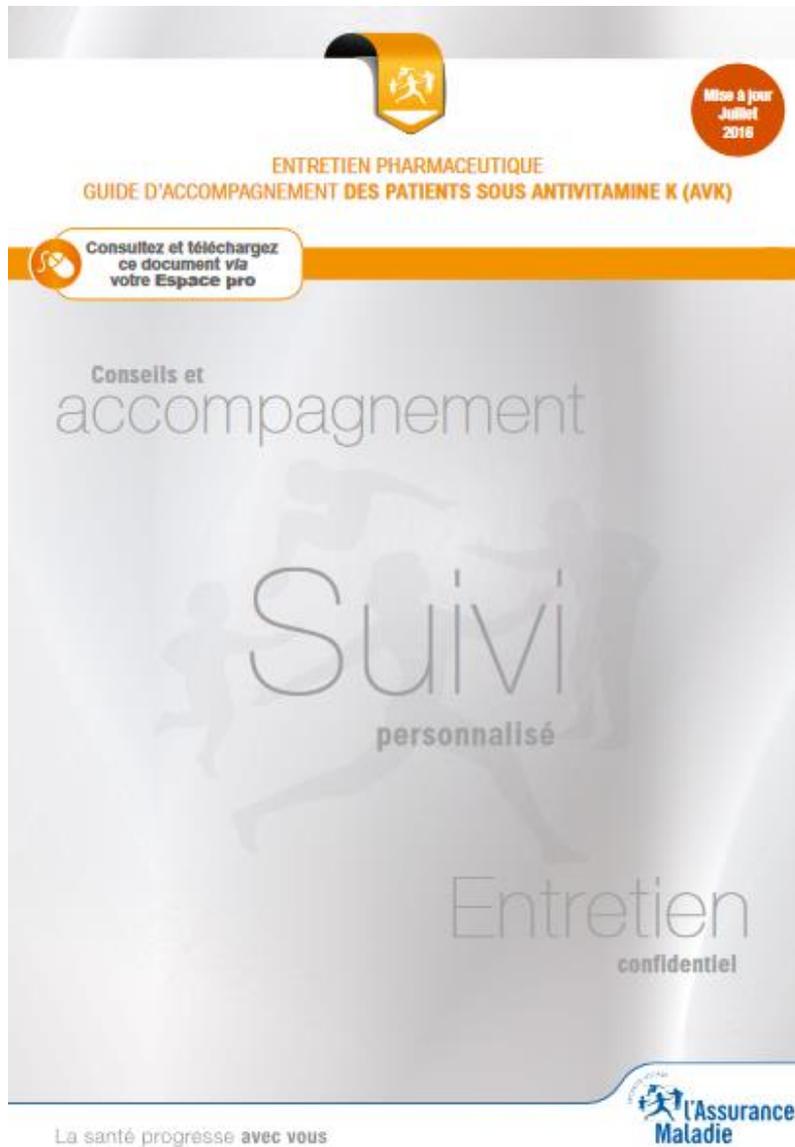
Madame le Docteur PAILLET Carole, PH

DATE DE SOUTENANCE : Lundi 4 décembre 2017

Adresse de l'auteur : BENKIMOUN Rebecca rebeccabenkimoun@hotmail.fr

ANNEXES

Annexe 1: guide d'accompagnement des patients sous AVK :



Annexe 2: Fiche de suivi patient dans le cadre de l'entretien pharmaceutique



SUIVI DU PATIENT DANS LE CADRE DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ANTIVITAMINE K - AVK

 Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° d'immatriculation :

Régime d'affiliation :

Adresse :

Date entretien 1 et nom du pharmacien :

Date entretien 2 et nom du pharmacien :

Date entretien 3 et nom du pharmacien :

La santé progresse avec vous

Annexe 3 : questionnaire AVK

Patient N° :

Âge :

Sexe

Score MMS :

Autonomie : oui non

Nom de l'AVK :

Indication AVK :

Ancienneté du traitement AVK :

Autre anti-thrombotique : oui non

Cible INR :

Valeurs des INR :

QUESTIONNAIRE AVK

1- Quel est le nom de votre traitement anticoagulant par AVK?

- SINTROM
- COUMADINE
- PREVISCAN
- Ne sais pas

Connu : 1

Inconnu : 0

2- A quoi sert le traitement anticoagulant par AVK ?

- Fluidifier le sang
- Rendre le sang plus épais
- Eviter la formation de caillot

Fluidifier le sang : 0.5

Eviter formation de caillot : 0.5

Rendre le sang plus épais : 0

3- A quel moment de la journée faut-il prendre le traitement anticoagulant par AVK ?

- N'importe quand
- Environ toujours à la même heure
- Le soir
- Le matin

Toujours à la même heure : 0.5

Le soir : 0.5

Aucune bonne réponse : 0

4- Comment réagir après un oubli, si vous vous en apercevez avant de vous endormir ?

- Prendre la dose oubliée immédiatement
- Prendre deux doses habituelles à l'heure de la prochaine prise
- Prendre la dose habituelle à l'heure de la prochaine prise

Prendre dose oubliée
immédiatement : 1

Réponse fausse : 0

5- Comment réagir après un oubli, si vous vous en apercevez le lendemain matin?

- Prendre la dose oubliée immédiatement
- Prendre deux doses habituelles à l'heure de la prochaine prise
- Prendre la dose habituelle à l'heure de la prochaine prise

Prendre une dose à l'heure de la
prochaine prise : 1

Réponse fausse : 0

6- En cas de fièvre ou de mal de tête pouvez-vous prendre?

- Aspirine
- Antiinflammatoire type ibuprofène (NUROFEN, ADVIL, SPEDIFEN...)
- Antalgique type paracétamol (DOLIPRANE, EFFERALGAN, DAFALGAN...)

Paracétamol: 1

Les autres : 0

7- Quelles sont les situations dans lesquelles il est important de prévenir les professionnels de santé que vous avez un traitement anticoagulant par AVK ?

- Consultation médicale
- Soins dentaires
- Soins infirmiers
- Kinésithérapie
- Pharmacie

1 bonne réponse : 0.2
2 bonnes réponses : 0.4
3 bonnes réponses : 0.6
4 bonnes réponses : 0.8
5 bonnes réponses : 1

8- Avez-vous dans votre portefeuille une carte attestant que vous êtes sous traitement AVK ?

- Oui
- Non

Oui : 1
Non : 0

9- Est-ce un traitement qui nécessite une surveillance particulière?

- Oui
- Non

Oui : 1
Non : 0

10- Connaissez-vous le paramètre sanguin principal permettant le suivi de ce traitement ? Si oui, lequel ?

- Oui => Lequel ?
- Non

Si Oui + citation INR : 1
Si Non ou incapable de citer
INR : 0

11- Utilisez-vous un carnet de suivi des AVK ?

- Oui
- Non

Oui : 1

Non : 0

12- Si oui, que notez-vous dans ce carnet de suivi?

- Posologies
- Modifications de posologies
- Oublis
- Résultats de l'INR
- Date du prochain INR

1 bonne réponse : 0.2

2 bonnes réponses : 0.4

3 bonnes réponses : 0.6

4 bonnes réponses : 0.8

5 bonnes réponses : 1

13- A quel moment faites-vous le prélèvement en vue de la surveillance du traitement AVK ?

- Matin
- Midi
- Soir
- A jeun
- Pas d'importance

Matin : 1

Autre : 0

14- Connaissez-vous les limites entre lesquelles votre INR doit se situer? Si oui, lesquelles ?

- Oui => Lesquelles ?
- Non

Oui + Capable de les donner : 1

Non ou Incapable de les donner :
0

15- Que signifie une INR < 2 ? (à adapter selon INR cible)

- Risque de caillot
- Risque hémorragique potentiel
- Risque d'inefficacité
- Risque de surdosage

Risque de caillot : 0.5
Risque d'inefficacité : 0.5
Aucune bonne réponse : 0

16- Que signifie une INR > 3 ? (à adapter selon INR cible)

- Risque de caillot
- Risque hémorragique potentiel
- Risque d'inefficacité
- Risque de surdosage

Risque hémorragique : 0.5
Risque de surdosage : 0.5
Aucune bonne réponse : 0

17- A quelle fréquence faut-il faire ce contrôle sanguin en temps normal ?

- 2 semaines
- 4 semaines
- 8 semaines

4 semaines : 1
Autre : 0

18- Dans quelles situations faut-il augmenter la fréquence de surveillance du traitement ?

- Troubles digestifs type vomissements, diarrhées...
- En début de traitement
- Lors de l'introduction d'un nouveau traitement
- Si l'INR est anormal

1 bonne réponse : 0.25
2 bonnes réponses : 0.5
3 bonnes réponses : 0.75
4 bonnes réponses : 1

19- Savez-vous adapter la posologie de votre traitement vous-même si l'INR ne se situe pas dans les limites définies par le médecin ? Si oui, comment ?

- Oui
- Non

Oui et comment : 1
Non : 0

20- Connaissez-vous les signes évocateurs d'un surdosage ?

- Saignements des gencives répétés ou abondants
- Hématomes
- Maux de tête inhabituels
- Sang dans les urines, urines rouges
- Fatigue inhabituelle, malaise
- Saignements de nez répétés ou abondants
- Pâleur
- Selles noires ou sanglantes
- Crachats sanglants
- INR supérieur aux limites définies par le médecin

0.1 Points par bonne réponse

Annexe 4 : Carnet AVK + carte AVK à mettre dans le portefeuille



Annexe 5 : Feuille de rendez-vous téléphonique à l'hôpital



.....
.....

Service de Gériatrie Aigue Spécialisée
Dr Chuzeville
Pavillon E
Groupement Hospitalier Edouard Herriot
☎ 04 72 11 11 51

Rendez-vous téléphonique

- Prévule : / / à
- Par étudiant en pharmacie
- Pour un questionnaire de suivi de votre traitement anticoagulant par
- Le numéro duquel vous recevrez l'appel sera masqué.

En vous remerciant de votre accord.

.....
Etudiant en pharmacie

Annexe 6 : Feuille de rendez-vous téléphonique à l'officine



.....

Pharmacie Triolaire
129 route de vienne
69008 Lyon
☎ 04 78 72 03 62

Rendez-vous téléphonique

- Prévule : / / à
- Par étudiant en pharmacie
- Pour un questionnaire de suivi de votre traitement anticoagulant par
- Le numéro duquel vous recevrez l'appel sera masqué.

En vous remerciant de votre accord.

.....
Etudiant en pharmacie

Annexe 7: MMS (Mini Mental Score)

MINI MENTAL SCORE

Examen de Folstein sur l'état mental : Mini Mental State

Nom Prénom

âge

Date

A - ORIENTATION		Cote max	Cote sujet
1° - Quel est :	<input type="text"/>	5	
	l'année le mois le jour le jour de la semaine La saison : printemps <input type="checkbox"/> été <input type="checkbox"/> automne <input type="checkbox"/> hiver <input type="checkbox"/>		
2° - Où sommes - nous ?	Région <input type="text"/> Pays <input type="text"/> Ville, village <input type="text"/> Lieu (hôpital, maison, etc.) <input type="text"/> Étage <input type="text"/>	5	
B - APPRENTISSAGE			
3° - Dire à haute voix UN des groupes de 3 mots suivants	Prendre une seconde pour prononcer chaque mot.	3	
	cigare, fleur, porte ou citron, clé, ballon ou chemise, bleu, honnête		
Demander de répéter les 3 mots choisis	Donner 1 point pour chaque bonne réponse au premier essai. Répéter l'exercice jusqu'à ce que le sujet retienne les 3 mots. Compter le nombre d'essais et le noter ; pour information seulement.		
	Nombre d'essais <input type="text"/>		
C - ATTENTION et CALCUL (cocher l'un ou l'autre test)			
4° <input type="checkbox"/> Faire la soustraction par intervalles de 7 à partir de 100	100-7 = () 93-7 = () 86-7 = () 79-7 = () 72-7 = () 65	5	
	Donner 1 point pour chaque bonne réponse. ou, si le maximum de point n'est pas obtenu <input type="checkbox"/> Épeler le mot "MONDE" à l'envers. (EDNOM) : _ _ _ _ _ Retenir la meilleure réponse. (écrire les lettres)		
D - RAPPEL - Rétention mnésique			
5° Répéter les trois mots déjà mentionnés	cigare, fleur, porte ou citron, clé, ballon ou chemise, bleu, honnête	3	
E - LANGAGE			
6° - Montrer au sujet un crayon () une montre () et demander de nommer l'objet.		2	
7° - Répéter la phrase suivante : « Pas de MAIS, de SI, ni de ET »		1	
8° - Obéir à un ordre en 3 temps :	« Prenez mon papier de la main droite, pliez le en deux, jetez-le par terre » (Demander au sujet droitier de prendre de la main gauche et vice versa) (Poser la feuille à portée, ne pas la tendre à la main ; éviter les indices non verbaux)	3	
9° Lire et faire	FERMEZ LES YEUX (voir feuille suivante)	1	
10° - Écrire une phrase (voir feuille suivante)	Une phrase comprend au minimum un sujet, un verbe et un complément	1	
F - PRAXIES CONSTRUCTIVES			
11° - Copier le dessin	 (voir feuille suivante)	1	
• Nombre d'années de scolarité : <input type="text"/>		Max = 30	Total
• Niveau de conscience () vigilant () somnolent			
• Indiquer les conditions ayant pu influencer l'évaluation			

Annexe 8 : Plaquette d'information AVK à remettre aux patients lors de l'entretien

Recto

Verso

Extérieur de la plaquette

Mon traitement par anticoagulant Antivitamine K (AVK)

La surveillance de mon INR
(International Normalized Ratio)

Nom - Prénom : _____

Mon traitement Antivitamine K :

Fludione (Previscan®)

Warfarine (Coumadine®)

Acénocoumarol (Sintrom®/Minisintrom®)

QUIZZ

1. Quel est votre INR cible ?
2. Si votre INR est supérieur à votre INR cible, que cela signifie-t-il ?
3. Quels sont les signes cliniques d'un surdosage ?
4. Si votre INR est égal à 1,2 : que faut-il faire ?
5. Lorsque votre INR est « équilibré » et que mon médecin dit que « tout va bien », est-ce que je peux arrêter mon traitement ?

5. Non, le traitement ne doit jamais être arrêté sans avis médical et la surveillance biologique de l'INR doit être maintenue systématiquement.

4. Un INR inférieur à 2 signifie un sous-dosage. Contacter votre médecin.

3. Les signes de saignements.

2. Un INR supérieur à l'INR cible traduit un surdosage du traitement AVK (excès d'anticoagulation). Demandez à votre médecin la valeur de votre INR cible.

1. La valeur de votre INR dépend de votre INR cible.

L'INR n'a maintenant plus de secret pour vous

Élaboré par le Service de Cardiologie, CHU de Bordeaux, Centre d'Information et de Soins de Traitement des Anticoagulés et le Service de Cardiologie, CHU de Bordeaux, Centre d'Information et de Soins de Traitement des Anticoagulés. Révisé en 2016.

QUIZZ

1. Quel est votre INR cible ?
2. Si votre INR est supérieur à votre INR cible, que cela signifie-t-il ?
3. Quels sont les signes cliniques d'un surdosage ?
4. Si votre INR est égal à 1,2 : que faut-il faire ?
5. Lorsque votre INR est « équilibré » et que mon médecin dit que « tout va bien », est-ce que je peux arrêter mon traitement ?

5. Non, le traitement ne doit jamais être arrêté sans avis médical et la surveillance biologique de l'INR doit être maintenue systématiquement.

4. Un INR inférieur à 2 signifie un sous-dosage. Contacter votre médecin.

3. Les signes de saignements.

2. Un INR supérieur à l'INR cible traduit un surdosage du traitement AVK (excès d'anticoagulation). Demandez à votre médecin la valeur de votre INR cible.

1. La valeur de votre INR dépend de votre INR cible.

L'INR n'a maintenant plus de secret pour vous

Élaboré par le Service de Cardiologie, CHU de Bordeaux, Centre d'Information et de Soins de Traitement des Anticoagulés et le Service de Cardiologie, CHU de Bordeaux, Centre d'Information et de Soins de Traitement des Anticoagulés. Révisé en 2016.

Mon traitement par anticoagulant Antivitamine K (AVK)

La surveillance de mon INR
(International Normalized Ratio)

Nom - Prénom : _____

Mon traitement Antivitamine K :

Fludione (Previscan®)

Warfarine (Coumadine®)

Acénocoumarol (Sintrom®/Minisintrom®)

POUR LE SUIVI INR

- Poursuivez votre traitement AVK tout les jours sauf en cas d'avis contraire de votre médecin.
- Réalisez systématiquement les contrôles d'INR qui vous ont été prescrits même si votre INR est équilibré.
- Respectez strictement la prescription médicale. Ne jamais modifier la dose sans l'avis de votre médecin.
- L'informer immédiatement :
 - o en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique
 - o en cas d'apparition de saignements
 - o en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne (essoufflement, fatigue, maux de tête inhabituels...)
- Ne jamais prendre d'autres médicaments sans avis médical.

N'hésitez pas à demander conseils à votre médecin ou à votre pharmacien

En cas d'URGENCE contactez votre médecin traitant, le SAMU 15 ou SOS MEDECIN au 3624

Ce document vous est remis en complément du carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamine K

Ce document a été élaboré par la Pharmacie du Groupement Hospitalier Centre et le service de Médecine Interne (Dr Hébert - Hôpital Edouard Herrick). Version 2 - Juin 2016

Intérieur de la plaquette :

Qu'est-ce que l'INR ?

- INR signifie en anglais *International Normalized Ratio*.
- Il s'agit d'un examen de laboratoire réalisé à partir d'un **prélèvement de sang**.
- Contrôle **REGULIER** et **SYSTEMATIQUE**. Vous devez le réaliser pendant toute la durée de votre traitement par Antivitamine K (AVK).
- L'INR est une valeur permettant d'évaluer l'efficacité de votre traitement. Il compare votre temps de coagulation à celui d'un patient qui n'est pas traité par AVK.
- L'INR « cible » est la valeur à rechercher pour que votre traitement AVK soit efficace. **L'INR « cible » dépend de votre maladie et doit être défini par votre médecin**. Dans la plupart des cas, il doit être entre 2 et 3 mais le traitement de certaines pathologies plus rares requiert un INR cible entre 3 et 4.
- L'INR d'un patient qui n'est pas sous traitement AVK est égal à 1.

Pourquoi l'INR est important ?

- La dose efficace du traitement varie selon les personnes. Il est **donc nécessaire de trouver votre posologie pour atteindre votre INR « cible » sans risque d'hémorragie ou la formation d'un caillot**.
- En fonction des résultats de l'INR, la posologie de votre AVK sera adaptée ou non avec **l'accord de votre médecin**. Assurez-vous que vos résultats lui ont été transmis.

Comment contrôler votre INR ?

• 1 à 2 fois par semaine* (Au début du traitement)

• 1 fois par semaine* (Ensuite)

• 1 fois par mois au minimum (A poursuivre tout au long du traitement par AVK)

* La fréquence des contrôles INR est donnée à titre indicatif

- Pour faciliter la continuité des soins il est recommandé d'effectuer les contrôles d'INR dans le même laboratoire d'analyses médicales.
- Certaines situations (prise d'autres médicaments, infections, alimentation riche en Vitamine K) peuvent modifier l'équilibre de votre traitement sous AVK. Des contrôles supplémentaires de votre INR peuvent être alors nécessaires afin d'adapter au mieux la posologie de votre traitement.

Risque de formation d'un caillot de sang INR inf à 2

Risque de saignement INR sup à 4,5

INR Cible

Rougeur de la jambe
Douleur dans le mollet/cuisse
Gonflement de la jambe
Essoufflement anormal
Douleur dans la poitrine
Paralysie d'une partie du corps

Saignement des gencives/nez
Sang dans les urines/selles
Hématomes/bleus
Saignement persistant
Fatigue, pâleur inhabituelle
Maux de tête inhabituels

L'INR cible s'adresse uniquement aux patients ayant un traitement par AVK.

BIBLIOGRAPHIE

1. [En ligne]. HAS. Patient âgé polyopathologique : une fiche pour guider la prise en charge; 2015. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2565827/fr/patient-age-polyopathologique-une-fiche-pour-guider-la-prise-en-charge
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2007.
3. Pichaud CG. prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des AVK. HAS. 2008;
4. [En ligne]. l'assurance maladie. ameli.fr - Avenant n°1 à la convention nationale; 2016 [cité le 13 avr 2017]. Disponible: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-convention-nationale.php>
5. [En ligne]. AFSSAPS. questions réponses traitement par AVK; 2009. Disponible: https://www.google.fr/search?q=%285%29%09http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fvar%2Fansm_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Ffa4f250a5847152f27000746ef02baa5.pdf&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=e3vzWJqDO8HS8AeW9JbIDQ
6. Utilisations des AVK en pratique médicale courante [En ligne]. [cité le 16 avr 2017]. Disponible: http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Utilisations_AntivitaminesK_pratique_2000.pdf
7. Les anticoagulants en france en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance [En ligne]. [cité le 16 avr 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf

8. [En ligne]. Fondation coeur et artères. Les maladies cardiovasculaires « Prévention des maladies cardio-vasculaires, recherche et santé; 2017 [cité le 16 avr 2017]. Disponible: <http://www.fondacoeur.com/prenez-soin-coeur/les-maladies-cardiovasculaires>
9. [En ligne]. Robert-Bobée I. Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 | Insee; 2006 [cité le 16 avr 2017]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826>
10. Pharmacorama. Médicaments modifiant la synthèse de facteurs de la coagulation [En ligne]. 2017 [cité le 16 avr 2017]. Disponible: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/medicaments-modifiant-synthese-facteurs-coagulation/>
11. [En ligne]. UMVF. Cours de sémiologie de l'hémostase; 2013 [cité le 16 avr 2017]. Disponible: <http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/7.html#7>
12. EM-Consulte [En ligne]. Masson E. Antivitamines K : utilisation pratique; 2003. Disponible: <http://www.em-consulte.com/article/15727/antivitamines-k-utilisation-pratique>
13. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. Chest. févr 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
14. Schéma commun AVK 2008 [En ligne]. [cité le 16 avr 2017]. Disponible: http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebcb448.pdf
15. Le Moniteur des pharmacie.fr [En ligne]. pharmacies.fr LM des. Spécial AVK et nouveaux Anticoagulants oraux : 1ere partie - Le Moniteur des Pharmacies n° 2966 du 19/01/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr; 2013 [cité le 16 avr 2017]. Disponible: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2966/special-avk-et-nouveaux-anticoagulants-oraux-1ere-partie.html>

16. Bon usage des médicaments AVK [En ligne]. [cité le 16 avr 2017]. Disponible:
<http://ansm.sante.fr/content/download/6187/59989/version/12/file/Bon+usage+AVK+actualis%C3%A9+juillet+2012.pdf>
17. [En ligne]. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Guide pratiques des médicaments DOROSZ – 28e édition, Paris : Maloine, 2009.; [cité le 16 avr 2017]. Disponible:
<http://www.unitheque.com/>
18. GEHT H. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Sang Thromb Vaiss.* 2008;20(7):371–84.
19. Michel P, MINODIER C, MOTY-MONNEREAU C, LATHÉLIZE M, DOMEQ S, CHALEIX M, et al. Les événements indésirables graves dans les établissements de santé. *Drees.* 2005;398:1–16.
20. Les systèmes de signalement des événements indésirables en médecine [En ligne]. [cité le 22 avr 2017]. Disponible: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er584.pdf>
21. ANSM. Les anticoagulants, bénéfices cliniques et risques iatrogéniques. 2013. [En ligne]. [cité le 23 avr 2017]. Disponible:
http://ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/pr%C3%A9sentation+benefices-risques_iatrogenie_CP+27nov2013.pdf
22. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* sept 1993;95(3):315-28.
23. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 22 janv 1997;277(4):307-11.
24. Schéma commun AVK 2011 [En ligne]. [cité le 16 avr 2017]. Disponible:
http://www.girtac.be/00-girtac/000-prof/Documents/medicaments_%20avk.pdf
25. [En ligne]. ANSM. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2008 [cité

le 23 avr 2017]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions>

26. [En ligne]. ANSES. Alimentation et nutrition humaine | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2010 [cité le 23 avr 2017]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/thematique/alimentation-et-nutrition-humaine>
27. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 9 févr 2010;55(6):515-25.
28. Baudrant M, Allenet B, Mariotte A-M, Calop J. Effet d'un traitement par extraits de soja concentrés en isoflavones (Phytosoya®) sur l'efficacité d'un traitement par fluindione. *Pharmactuel* [En ligne]. 2004 [cité le 23 avr 2017];37(5). Disponible: <http://www.pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/511>
29. El-Helou N, Al-Hajje A, Ajrouche R, Awada S, Rachidi S, Zein S, et al. Adverse drug events associated with vitamin K antagonists: factors of therapeutic imbalance. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:81-8.
30. M Baudrant-Boga. thèse.2009.penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux [En ligne]. [cité le 23 avr 2017]. Disponible: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00488730/document>
31. Fuertes JN, Mislowack A, Bennett J, Paul L, Gilbert TC, Fontan G, et al. The physician-patient working alliance. *Patient Educ Couns.* avr 2007;66(1):29-36.
32. Fan VS, Reiber GE, Diehr P, Burman M, McDonnell MB, Fihn SD. Functional Status and Patient Satisfaction. *J Gen Intern Med.* mai 2005;20(5):452-9.
33. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med.* 10 août 1998;158(15):1641-7.
34. Foucaud J, Bury JA, Balcou-Debussche M, Eymard C. Éducation thérapeutique du patient modèles, pratiques et évaluation. Saint-Denis : INPES; 2010.

35. Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. [Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events: a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease]. *J Mal Vasc.* juill 2004;29(3):152-8.
36. HAS. Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique. juin 2007 [En ligne]. [cité le 23 avr 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_elaborer_un_programme_-_recommandations_juin_2007.pdf
37. Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR. Pillbox Organizers Are Associated with Improved Adherence to HIV Antiretroviral Therapy and Viral Suppression: A Marginal Structural Model Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2007;45(7):908-15.
38. Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *J Thorac Dis.* juin 2014;6(6):656-62.
39. DAWN AC Anticoagulation Software [En ligne]. 4S Dawn Clinical Software. [cité le 27 août 2017]. Disponible: <http://www.4s-dawn.com/products/anticoagulation/dawnac/>
40. [En ligne]. Parma GTS, Next-Generation Software for Oral Anticoagulant Therapy | Systelab; [cité le 27 août 2017]. Disponible: <http://www.systelabsw.com/products/parma-gts.aspx>
41. [En ligne]. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. *European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet. England;* 1998:1505-9. - Recherche Google; [cité le 26 avr 2017]. Disponible: https://www.google.fr/search?q=%2871%29%09Poller+L%2C+Shiach+CR%2C+MacCallum+PK%2C+et+al.+Multicentre+randomised+study+of+computerised+anticoagulant+dosage.+European+Concerted+Action+on+Anticoagulation.+Lancet.+England%3B+1998%3A1505-9.&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=IwkBWbelBeXAXtrKq5gC

42. Poller L, Keown M, Ibrahim S, Lowe G, Moia M, Turpie AG, et al. A multicentre randomised clinical endpoint study of parma 5 computer-assisted oral anticoagulant dosage. *Br J Haematol*. 1 oct 2008;143(2):274-83.
43. [En ligne]. AVKclic; [cité le 27 août 2017]. Disponible: <http://www.mgform.org/index.php/utilitaires/avkclic>
44. HAS. EVALUATION DE L'AUTOSURVEILLANCE DE L'INR CHEZ LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR ANTIVITAMINES K. 2008 [cité le 26 avr 2017]; Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf
45. [En ligne]. ANSM. Prévention des hémorragies provoquées par les traitements anticoagulants anti-vitamine K (AVK) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 30 avr 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0)
46. [En ligne]. Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
47. AVK Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) [En ligne]. [cité le 4 mai 2017]. Disponible: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf
48. Fibrillation atriale [En ligne]. [cité le 17 août 2017]. Disponible: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/03/10.pdf>
49. Aronow WS, Banach M. Atrial Fibrillation: The New Epidemic of the Ageing World. *JAFIB J Atr Fibrillation* [En ligne]. 2009 [cité le 4 mai 2017];1(6). Disponible: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=19416911&AN=47915867&h=3Gieiv29n6hsO9WWWCzvo3Lf57znWdt a%20FIFpjWt176c6ZU6jZYplFXfwAyH2ZsP0bjvIpT86P2xClQF8O%20BM86A%3D%3D&crl=c>

50. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 24 sept 2001;161(17):2125-8.
51. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med.* 26 févr 1996;156(4):409-16.
52. James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. 52.Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol.* août 1992;45(8):704-6.
53. Mungall DR, Ludden TM, Marshall J, Hawkins DW, Talbert RL, Crawford MH. Population pharmacokinetics of racemic warfarin in adult patients. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1 juin 1985;13(3):213-27.
54. Wynne H, Cope L, Kelly P, Whittingham T, Edwards C, Kamali F. The influence of age, liver size and enantiomer concentrations on warfarin requirements. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(3):203.
55. Les pathologies des personnes âgées vivant en établissement [En ligne]. [cité le 5 mai 2017]. Disponible: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er494.pdf>
56. Legrain S, HAS. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. *Consomm Prescr Iatrogénie Obs* [En ligne]. 2005 [cité le 5 mai 2017]; Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
57. [En ligne]. Loi HPST, hôpital, patients, santé, agences régionales de santé. Loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Panorama des lois - Actualités - Vie-publique.fr; 22 juill 2009 [cité le 5 mai 2017]. Disponible: <http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-vote/loi-du-21-juillet-2009-portant-reforme-hopital-relative-aux-patients-sante-aux-territoires.html>
58. Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins. [En ligne]. [cité le 5 mai 2017]. Disponible:

file:///C:/Users/rebec_000/AppData/Roaming/Mozilla/Firefox/Profiles/fv6emdig.default/zotero/storage/THB7J5D2/force_d.pdf

59. [En ligne]. Legifrance. Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient | Legifrance; [cité le 8 mai 2017]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2010/8/2/SASP1007571D/jo/texte>
60. Legifrance. Décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. 2013-449 mai 2013.
61. ETP du patient role du pharmacien.pdf [En ligne]. [cité le 8 mai 2017]. Disponible: <http://www.cespharm.fr/fr/content/download/20988/455273/version/1/file/education-therapeutique-du-patient-role-du-pharmacien.pdf>
62. [En ligne]. IGAS. Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau - IGAS - Inspection générale des affaires sociales; 2011 [cité le 8 mai 2017]. Disponible: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article207>
63. Matinée de la presse-AVK- etude Emir-Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K - EMIR.pdf [En ligne]. [cité le 29 août 2017]. Disponible: <http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
64. [En ligne]. USPO. Patients sous AVK : près de 122 000 entretiens pharmaceutiques; [cité le 8 mai 2017]. Disponible: <http://www.uspo.fr/patients-sous-avk-pres-de-122-000-entretiens-pharmaceutiques/>
65. [En ligne]. BiostaTGV - Statistiques en ligne; [cité le 29 mai 2017]. Disponible: <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>
66. [En ligne]. nlme function | R Documentation; [cité le 6 nov 2017]. Disponible: <https://www.rdocumentation.org/packages/nlme/versions/3.1-131/topics/nlme>
67. PENSER AUTREMENT LE VIEILLISSEMENT [En ligne]. Linden MV der L et A-CJV der. L'hospitalisation de la personne âgée : un facteur de risque de déclin cognitif; [cité le

- 25 mai 2017]. Disponible: <http://www.mythe-alzheimer.org/article-l-hospitalisation-de-la-personne-agee-un-facteur-de-risque-de-declin-cognitif-102639142.html>
68. [En ligne]. Cudennec T. Le syndrome confusionnel; 2003 [cité le 24 mai 2017]. Disponible: http://www.saging.com/mise_au_point/le-syndrome-confusionnel
69. Rapport INR version finale - rapport_inr_2009 [En ligne]. [cité le 25 mai 2017]. Disponible: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-09_17-42-19_375.pdf
70. Samadoulougou A, Temoua Naibe D, Mandi G, Yameogo RA, Kabore E, Millogo G, et al. Evaluation du niveau de connaissance des patients sur la gestion du traitement par les antis vitamines K dans le service de cardiologie de Ouagadougou. Pan Afr Med J [En ligne]. 15 nov 2014 [cité le 25 mai 2017];19. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391894/>
71. Marie-Lorraine FELTZ-Thèse-AVK à l'officine, observance et évaluation des connaissances des patients [En ligne]. [cité le 25 mai 2017]. Disponible: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_FELTZ_MARIE-LORRAINE.pdf
72. CRIP [En ligne]. Les entretiens pharmaceutiques favorisent l'observance des patients sous AVK; 20 avr 2017 [cité le 8 mai 2017]. Disponible: <http://lecrip.org/2017/04/20/entretiens-pharmaceutiques-favorisent-lobservance-patients-avk/>
73. [En ligne]. Comment améliorer l'observance des traitements ? | LEEM - Les entreprises du médicament; [cité le 25 mai 2017]. Disponible: <http://www.leem.org/article/comment-ameliorer-l-observance-des-traitements>
74. [En ligne]. Colette Turc - Dessertine. Évaluation de l'éducation thérapeutique des patients sous traitement anti-vitamines K en service de cardiologie / soins intensifs | Cairn.info; [cité le 25 mai 2017]. Disponible: <https://www.cairn.info/revue-recherche-en-soins-infirmiers-2005-1-page-59.htm>

75. AVK à l'officine, observance et évaluation des connaissances des patients [En ligne]. [cité le 28 mai 2017]. Disponible: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_FELTZ_MARIE-LORRAINE.pdf
76. Anne TRAVERT-Thèse-évaluation des connaissances sur leur traitement des patients traités par AVK et intérêt de l'automesure de l'INR [En ligne]. [cité le 28 mai 2017]. Disponible: <http://www.theseimg.fr/1/sites/default/files/Anne%20TRAVERT-Th%C3%A8se-def3.pdf>
77. Mini mental state.pdf [En ligne]. [cité le 14 mai 2017]. Disponible: <http://www.edcas.org/documents/mini-mental-state.pdf>