



**HAL**  
open science

## Étude des facteurs responsables du déséquilibre des anti-vitamines K dans les Alpes-Maritimes : étude prospective à partir de 64 cas

Frédéric Lanson

► **To cite this version:**

Frédéric Lanson. Étude des facteurs responsables du déséquilibre des anti-vitamines K dans les Alpes-Maritimes : étude prospective à partir de 64 cas. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01071181

**HAL Id: dumas-01071181**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01071181>**

Submitted on 3 Oct 2014

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

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

Thèse de Médecine générale  
Université de Nice Sophia Antipolis  
Faculté de Médecine de Nice

---

**Etude des facteurs responsables du déséquilibre  
des anti-vitamines K dans les Alpes-Maritimes :  
étude prospective à partir de 64 cas**

Thèse de médecine soutenue le 20 novembre 2013

Par Mr Frédéric LANSON

Interne des Hôpitaux de Médecine Générale de NICE

# **Etude des facteurs responsables du déséquilibre des anti-vitamines K dans les Alpes-Maritimes : étude prospective à partir de 64 cas**

Thèse présentée et soutenue publiquement

A la faculté de médecine de NICE

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Le 20 novembre 2013

Par Monsieur Frédéric LANSON

Né le 8 juillet 1983 à NICE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER

Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Denis DOYEN

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le président de ce jury, et de m'avoir consacré de votre précieux temps pour valoriser ce travail.

A Monsieur le Professeur Philippe HOFLIGER pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour m'avoir guidé dans l'élaboration de mon projet de thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER, avec lequel j'ai passé 6 merveilleux mois en Maladie Infectieuse. Vous m'avez beaucoup appris tant au niveau de la rigueur à avoir en tant que médecin, que des connaissances scientifiques, et je vous en serai toujours reconnaissant.

A mon directeur de thèse le Docteur Denis DOYEN, sans lequel je n'en serai pas là aujourd'hui. Tu m'as proposé de travailler ensemble sur ce sujet et je fus comblé de t'avoir comme directeur de thèse. Tu es non seulement un excellent médecin que je respecte par-dessus tout, un très bon pédagogue, mais également un de mes meilleurs amis. Tu as pris énormément de ton temps précieux pour me guider et m'aider dans ce travail, et je t'en serai éternellement reconnaissant.

A tous les médecins qui ont accepté de participer à cette étude. Sans vous, cette thèse n'aurait pas pu se faire, je vous en remercie.

A ma concubine, Christelle, merci du soutien sans faille que tu m'as apporté au cours de ces longs mois alors que ce n'était pas tous les jours facile. Ces quelques mots ne suffiront pas à t'exprimer toute ma gratitude et mon bonheur de t'avoir à mes côtés. Je t'aime et te remercie encore d'être juste là.

A mes parents, à qui je dois tout ce que je suis. Vous m'avez aimé et donné envie de transmettre cet amour à mon tour. Vous m'avez soutenu tout au long de mes études et m'avez poussé à donner le meilleur de moi-même et pourtant ce n'est pas chose facile. Durant l'élaboration de cette thèse, vous m'avez beaucoup aidé dans tous les domaines imaginables. Je vous aime très fort.

A ma sœur Sophie que j'admire énormément et que j'aime tellement.

A mes grands-parents sans lesquels je n'en serai pas là non plus. Merci de m'avoir aidé pendant toute ma scolarité et de m'avoir permis d'en arriver là où je suis actuellement. Je vous aime.

A ma marraine qui m'a toujours apporté son soutien indéfectible et que j'aime, ainsi qu'à Bernard son mari, et à mon cousin Yves et à ma cousine Cynthia.

A tout le reste de ma famille, ainsi qu'à mes défunts grands parents.

A toute ma belle-famille, ma belle-sœur, son mari et leur fils Livio, que j'adore.

A Guillaume, un ami proche dit « le vieux », pour sa gentillesse et son amitié, ainsi qu'à sa femme Lisa, surnommée « la vieille ».

A Jérôme, dit Djé, mon meilleur ami, le « ciment de notre groupe », qui par son ironie m'a sans cesse poussé à faire ma thèse. Merci de ton soutien. Merci à Sabrina, son amie, de sa gaieté permanente.

A JD, un ami proche, pour sa bonne humeur permanente et sa fiabilité quant aux sorties nocturnes. Ne change pas.

A Matthieu, un ami très proche qui m'a toujours soutenu et poussé avec gentillesse dans mon projet. J'ai une grosse pensée pour son père ainsi que sa famille qui vient de subir un terrible drame récemment, la perte d'un être cher, à savoir la maman de Matthieu. Courage mon ami, je ferai de mon mieux pour t'apporter la même gentillesse que tu m'as donnée. A Meryl, sa concubine.

A Vinh, un ami proche, pour ses conseils informatiques ainsi que son amitié. A Christelle son amie.

A tous mes potes du football du mercredi, que j'apprécie énormément, et qui me permettent de m'évader dans la bonne humeur le mercredi.

A tous mes co-internes avec lesquels j'ai travaillé durant ces 3 années d'internat, et spécialement Laura SILLARD qui restera l'interne avec laquelle j'ai pris le plus de plaisir à travailler de par sa gentillesse et un contact humain exceptionnel.

A tous les médecins que j'ai pu côtoyer au cours de mon cursus qui m'ont permis de réaliser mon rêve de devenir médecin et d'en améliorer ma pratique quotidienne. Je citerai spécialement le Dr De Cintaz, mon « maître » qui m'a transmis sa ferveur pour la médecine et qui m'a montré à quel point la médecine générale est passionnante.

Aux médecins que je remplace actuellement et qui m'ont toujours soutenu dans mon exercice.

A tout le personnel médical avec lequel j'ai pu travailler durant ces 3 années d'internat.

## UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

### FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Liste des professeurs au 1er septembre 2013 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal
	M. HÉBUTERNE Xavier
	M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël
	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

#### Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. COUSSEMENT Alain
M. BLAIVE Bruno	M. DARCOURT Guy
M. BOQUET Patrice	M. DELMONT Jean
M. BOURGEON André	M. DEMARD François
M. BOUTTÉ Patrick	M. DOLISI Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. FREYCHET Pierre
Mme BUSSIÈRE Françoise	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel	M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick  
M. HARTER Michel  
M. INGLESAKIS Jean-André  
M. LALANNE Claude-Michel  
M. LAMBERT Jean-Claude  
M. LAPALUS Philippe  
M. LAZDUNSKI Michel  
M. LEFEBVRE Jean-Claude  
M. LE BAS Pierre  
M. LE FICHOUX Yves  
M. LOUBIERE Robert  
M. MARIANI Roger  
M. MASSEYEFF René  
M. MATTEI Mathieu  
M. MOUIEL Jean  
Mme MYQUEL Martine  
M. OLLIER Amédée  
M. ORTONNE Jean-Paul  
M. SCHNEIDER Maurice  
M. SERRES Jean-Jacques  
M. TOUBOL Jacques  
M. TRAN Dinh Khiem  
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)

M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

#### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)

Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

#### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)

M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)

M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)

Mme BUREL-VANDEBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. DELOTTE Jérôme Gynécologie-Obstétrique (54.03)

M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)

Mme DONZEAU Michèle Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)

M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)

M. FRANKEN Philippe Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)

Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)

Mlle LANDRAUD Luce Bactériologie-Virologie (45.01)

Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)

Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)

M. PHILIP Patrick Cytologie et Histologie (42.02)

Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)

Mlle PULCINI Céline Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)

M. ROUX Christian Rhumatologie (50.01)

- M. TESTA Jean                      Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre                      Hématologie et Transfusion (47.01)

#### PROFESSEURS ASSOCIÉS

- M. DIOMANDE Mohenou Isidore      Anatomie et Cytologie Pathologiques  
M. HOFLIGER Philippe                      Médecine Générale  
M. MAKRIS Démosthènes                      Pneumologie  
M. PITTET Jean-François                      Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale  
Mme POURRAT Isabelle                      Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

- Mme CHATTI Kaouthar                      Biophysique et Médecine Nucléaire  
M. GARDON Gilles                      Médecine Générale  
Mme MONNIER Brigitte                      Médecine Générale  
M. PAPA Michel                      Médecine Générale

#### PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

- M. BERTRAND François                      Médecine Interne  
M. BROCKER Patrice                      Médecine Interne Option Gériatrie  
M. CHEVALLIER Daniel                      Urologie  
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella      Médecine Physique et Réadaptation  
M. MAGNÉ Jacques                      Biophysique  
M. QUARANTA Jean-François                      Santé Publique

## Table des matières

Mots clés .....	18
Liste des abréviations.....	19
Résumé.....	21
Introduction .....	22
Généralités .....	24
I. Les anti-vitamines K : rappel pharmacologique .....	24
II. Modalités de mise en place d'un traitement par anti-vitamine K .....	26
II.1 Indications du traitement par anti-vitamine K (AVK).....	26
II.1.1 La fibrillation auriculaire (FA) .....	26
II.1.2 Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).....	30
II.1.3 Valvulopathies .....	31
II.1.4 Prothèses valvulaires.....	33
II.1.5 Infarctus du myocarde (IDM) .....	35
II.1.6 Prévention des thromboses veineuses en cas de chirurgie de hanche.....	36
II.2 Contre-indications générales .....	37
II.3 Choix de la molécule et dose initiale.....	38
II.4 Surveillance par l'INR .....	39
II.5 Initiation, surveillance et adaptation du traitement par AVK.....	40
II.6 Interactions médicamenteuses .....	42

II.7	Interactions alimentaires .....	43
II.8	Effets secondaires liés aux AVK.....	44
II.8.1	Manifestations immuno-allergiques avec la fluindione .....	44
II.8.2	Effets indésirables liés à tous les AVK .....	45
II.8.3	Surdosage asymptomatique en AVK et conduite à tenir .....	45
II.8.4	Hémorragies spontanées ou traumatiques liées aux AVK .....	48
II.8.5	Sous dosage en AVK .....	49
III.	Retentissement des effets indésirables liés aux AVK et facteurs responsables déjà identifiés du déséquilibre des AVK.....	50
IV.	Méthodologie.....	56
IV.1	Recherche documentaire .....	56
IV.2	Mise en place du questionnaire .....	57
IV.3	Modalités de sélection des médecins .....	61
IV.4	Inclusion des patients.....	63
IV.5	Analyse statistique .....	64
V.	Résultats.....	65
V.1	Résultats concernant les médecins de l'étude.....	65
V.2	Caractéristiques globales de la population : .....	66
V.3	Traitement AVK .....	68
V.4	Facteurs de déséquilibre concernant les prises en charges d'INR déséquilibrés liés au médecin.....	71
V.4.1	Indication du traitement AVK.....	71

V.4.2	Rappel des RHD .....	72
V.4.3	Interaction médicamenteuse .....	73
V.4.4	Intervenant réalisant l'adaptation du traitement joint le jour même .....	73
V.4.5	Estimation de la durée restante de traitement.....	74
V.4.6	Adaptation posologique du traitement AVK .....	74
V.4.7	Possession par le patient d'un moyen pour réaliser le contrôle INR suivant.....	74
V.4.8	Délai entre le résultat du jour et le prochain contrôle INR .....	74
V.4.9	Traçabilité du résultat et de l'adaptation posologique .....	75
V.4.10	Recherche de complications par le médecin .....	75
V.4.11	Prise en charge globale correcte par le médecin généraliste.....	76
V.5	Facteurs indirectement liés au medecin traitant lors de prises en charges a inr desequilibres .....	78
V.5.1	Modalité d'entretien avec le patient.....	78
V.5.2	Identification des intervenants appliquant la modification du traitement AVK .....	79
V.5.3	Identification du médecin responsable de la modification du traitement par AVK.	80
V.5.4	Automédication par le patient. ....	81
V.5.5	Observance du traitement .....	82
V.5.6	Auto-adaptation du traitement AVK .....	84
V.5.7	Modalité de réalisation du prélèvement biologique.....	84
V.5.8	Modalités permettant au médecin d'être mis au courant du résultat biologique ..	85
V.6	Comparaison milieu urbain/semi-rural sur les facteurs influençant un déséquilibre de l'INR .....	86

V.6.1	Analyse de la population .....	86
V.6.2	Analyse comparative de différents facteurs entre milieu urbain et semi-rural dans toutes les prises en charge (INR équilibré ou déséquilibré).....	86
V.6.3	Etude comparative des facteurs indépendants du médecin intervenant dans le déséquilibre de l'INR entre le milieu urbain et semi-rural .....	88
V.6.4	Etude comparative des facteurs liés au médecin intervenant dans le déséquilibre de l'INR entre le milieu urbain et semi-rural.....	90
VI.	Discussion.....	93
VI.1	Généralités .....	94
VI.1.1	Caractéristiques des médecins concernés par l'étude.....	94
VI.1.2	Caractéristiques de la population.....	94
VI.2	Facteurs de prise en charge dépendant directement du médecin.....	96
VI.3	Facteurs indépendants du médecin.....	101
VI.4	Comparaison entre milieu semi-rural et milieu urbain.....	104
VI.5	Education du patient.....	106
VI.6	Limites de l'étude.....	108
	Propositions .....	110
	Conclusion.....	115
	Annexe .....	117
	Bibliographie .....	122
	Serment d'Hippocrate.....	125

# Mots clés

Antivitamine K

Effet indésirable grave

Médecin traitant

Education du patient

Hospitalisation

Milieu urbain

# Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATB : Antibiotique

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

EIG : Effet Indésirable Grave

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Auriculaire

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : Hypertension Artérielle

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

QCM : Question à Choix Multiples

RHD : Règle Hygiéno-diététique

RMM : Revue de Morbimortalité

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SFC : Société Française de Cardiologie

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VG : Ventricule Gauche

# Résumé

## Introduction

Les antivitamines K représentent la première cause d'effets indésirables graves et d'hospitalisation en France. Plusieurs études ont mis en avant différents facteurs responsables du mésusage des antivitamines K. Mais il n'est toujours pas évident sur quels facteurs la prise en charge fait le plus défaut.

## Objectifs

Notre étude a pour objectif principal de quantifier les facteurs déjà mis en évidence au sein d'une population traitée par AVK. Les objectifs secondaires étaient de comparer les prises en charge entre milieu urbain et semi-rural, et de proposer des solutions pour améliorer l'ensemble de ces facteurs ainsi mis en évidence.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans les Alpes-Maritimes sur une durée de 6 mois (avril 2013-octobre 2013). Une population de 64 patients, issue de la patientèle de 16 médecins généralistes libéraux, a été sélectionnée avec comme critère d'inclusion un traitement par AVK. Un questionnaire sous forme de questions à choix multiples, et reprenant l'ensemble des facteurs évoqués, a été remis aux différents médecins.

## Résultats

Nous avons analysé un total de 134 prises en charge d'INR, dont 56 correspondaient à un INR en dehors de la zone thérapeutique. Il ressort de notre étude que certains facteurs sont prépondérants : l'indication du traitement n'est respectée que dans 69.6% des cas. De plus, la zone INR cible n'est pas respectée dans 26.8% des cas. Les complications ne sont recherchées que dans 60.7% des prises en charge à INR déséquilibré. Le point le moins respecté par les médecins est le délai entre la réception de l'INR déséquilibré et la date programmée pour le contrôle suivant. Ce délai suit les recommandations dans seulement 32.7% des prises en charge à INR déséquilibré. Il est dans notre étude de 7 [4 – 10] jours. L'éducation du patient semble à travers le questionnaire également insuffisante : le rappel des RHD ne se fait que dans 62.5% des prises en charge à INR déséquilibré. Une mauvaise communication entre les différents intervenants (laboratoire, médecin spécialiste, patient et médecin généraliste) est aussi à noter. Par exemple, sur la globalité des prises en charge, seulement 48.5% des médecins ont été prévenus le jour même du résultat de l'INR. Lors des prises en charge à INR déséquilibré, seulement 14.3% ont été réalisées parfaitement, en respectant les neuf facteurs identifiés et recherchés. Nous avons établi une moyenne du nombre de facteurs respectés, dans les prises en charge à INR déséquilibré, à 7.05(+/-1.52) sur les 9 facteurs identifiés. La grande différence entre le milieu urbain et le milieu semi-rural se trouve dans la communication du résultat de l'INR. Celle-ci est bien meilleure en ville par rapport au milieu semi-urbain. Le reste de la prise en charge est similaire entre milieu urbain et semi-rural.

## Conclusion

Notre étude confirme que la prise en charge fait défaut préférentiellement sur certains facteurs du déséquilibre du traitement par AVK. La prise en charge globale est correcte mais nettement insuffisante sur certains points, notamment : le respect des indications du traitement anticoagulant, sa durée, la cible INR, le respect du délai du contrôle suivant de l'INR et la recherche de complications. Une meilleure formation médicale semble nécessaire.

Une grande proportion des patients connaît peu les indications et contre-indications de leur traitement, les interactions, les signes de surdosage ou sous-dosage. Des consultations particulières, ou l'intervention de nouveaux intermédiaires (pharmaciens, IDE), peuvent remédier à une meilleure éducation, qui est primordiale.

Une mauvaise communication entre les différents acteurs, et à différents niveaux, est très souvent mise en avant. Les laboratoires ne fournissent pas systématiquement en temps et heure voulus les résultats biologiques. Les spécialistes n'expliquent pas systématiquement les raisons et modalités du traitement anticoagulant instauré au médecin généraliste. De simples outils (courrier, mail) permettraient de remédier à ces défauts.

Le suivi du traitement par AVK est très complexe. Il est nécessaire d'obtenir une coordination optimale entre tous les acteurs.

# Introduction

Les anti-vitamines K (AVK) constituent encore à ce jour le traitement anticoagulant de référence dans la majeure partie des pathologies nécessitant une anticoagulation curative efficace. Ils ont été découverts dans les années 1930 par K.P.Link[1] et leur efficacité a été démontrée dans les années suivantes.

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM) [2], le nombre de personnes sous AVK en 2012 serait estimé à 1.1 million. La consommation des AVK en 10 ans n'a cessé d'augmenter. En effet, le nombre de boîtes vendues d'AVK a presque doublé en 10 ans passant de 7.5 millions à 13.8 millions.

Les AVK représentent la première cause d'effets indésirables graves en France et la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves liés à un médicament [2]. En effet, le maintien dans la cible de l'International Normalized Ratio (INR) est difficile à obtenir. Environ 65% des INR seulement en France sont dans la cible, ce qui signifie que 35% des INR sont trop élevés ou trop bas, donc potentiellement à l'origine d'accidents thrombotiques ou hémorragiques.

Il est sans doute normal de ne pas pouvoir garder en permanence un INR dans la cible, même en ayant une gestion parfaite des AVK. Mais plusieurs études, en France et dans les Alpes-Maritimes, ont permis de mettre en évidence un mésusage des AVK expliquant en partie ce déséquilibre [3-5][4]. En effet, la gestion des AVK est très complexe nécessitant l'intervention de plusieurs acteurs : médecin, patient ou entourage du patient, infirmière, laboratoire ... La coordination de toutes ces personnes est très difficile à mettre en œuvre. De nombreux facteurs à l'origine de ce déséquilibre et liés à chacun de ces intervenants ont déjà été identifiés. Mais peu d'études permettent de déterminer avec quelle importance tel ou tel facteur intervient.

Notre étude a pour objectif principal de quantifier précisément l'importance des facteurs responsables d'un déséquilibre d'une anticoagulation par anti-vitamine K. Les objectifs secondaires sont de proposer à partir de ces constatations des solutions pour améliorer la qualité de la prise en charge du traitement anticoagulant et de son suivi.

Notre étude a également pour objectif secondaire de cerner si ces facteurs ont une importance différente en fonction du milieu d'exercice du médecin, semi-rural ou urbain.

# Généralités

## I. Les anti-vitamines K : rappel pharmacologique

Les anti-vitamines K ont pour but de s'opposer à la formation du caillot de fibrine et d'entraîner ainsi une hypocoagulabilité. Ils sont utilisés dans le traitement de plusieurs phénomènes thrombotiques comme l'embolie pulmonaire, les phlébites ou dans la prévention d'accidents cardio-emboliques dans la fibrillation auriculaire. Ils sont utilisés depuis plus de 20 ans et représentent encore les anticoagulants les plus utilisés. Les AVK inhibent la voie de carboxylation des facteurs II, VII, IX et X ainsi que des protéines C et S. La diminution des facteurs vitamino-K-dépendants sont fonction de leur demi-vie d'élimination, les facteurs à demi-vie courte disparaissant les premiers (notamment les facteurs VII et IX)

Il existe plusieurs AVK. Le choix de l'AVK se fait en fonction de son délai d'action et sa durée d'action. Les AVK actuellement disponibles sont les coumariniques et les dérivés de l'indanédione.

<b>Famille pharmacologique</b>	<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Demi-vie</b>	<b>Temps de retour à la normale après arrêt du traitement</b>
coumarinique	acénocoumarol	SINTROM® 4 mg MINI-SINTROM® 1 mg	8 heures	2-3 jours
coumarinique	warfarine	COUMADINE® 5 mg	35 à 45 heures	4 jours
coumarinique	warfarine	COUMADINE® 2 mg	35 à 45 heures	4 jours
indanédione	fluindione	PREVISCAN®	31 heures	3- 4 jours

Tableau 1 : Antivitamines K actuellement disponibles en France

On constate via le tableau 1 que l'acénocoumarol a la demi-vie d'élimination la plus courte, alors que la warfarine a la demi-vie d'élimination la plus longue. La warfarine est l'AVK dont l'INR sera le plus facile à équilibrer car sa concentration plasmatique est la plus stable

Une fois ingérée, la molécule est rapidement absorbée par le tube digestif et se lie à 97% à l'albumine plasmatique, ce qui peut entraîner des phénomènes de compétition avec d'autres médicaments et donc par la même occasion provoquer des troubles de la coagulation. Le métabolisme des AVK est hépatique et seule la forme libre est active et catabolisée. Si le patient a dans le même temps un médicament qui est inducteur enzymatique, cela va également perturber ce métabolisme en l'accéléralant, ce qui pourrait être à l'origine de phénomènes hémorragiques. Le mécanisme d'action des AVK se situe au niveau de l'hépatocyte en empêchant ce dernier de permettre la réduction de la vitamine K. Cela permet en conséquence de diminuer la synthèse des formes actives des facteurs vitamine K dépendants de la coagulation. Comme le montre le tableau ci-dessus, en raison de la demi-vie de ces AVK, le temps de retour à la moyenne après l'arrêt du traitement peut aller jusqu'à 4 jours suivant l'AVK utilisé et donc peut prolonger l'effet d'anticoagulation d'autant de temps.

Deux anticoagulants oraux ne sont plus commercialisés depuis 2004 : l'APEGMONE et le PINDIONE.

## II. Modalités de mise en place d'un traitement par anti-vitamine K

### II.1 Indications du traitement par anti-vitamine K (AVK)

Les indications des pathologies nécessitant un traitement AVK sont assez nombreuses et bien codifiées.

#### *II.1.1 La fibrillation auriculaire (FA)*

La FA est l'arythmie la plus fréquente au sein de la population et sa proportion augmente avec l'âge des patients : environ 0.2% entre 25 et 35 ans, 3% entre 55 et 64 ans, 15% après 75 ans [6-7]. Elle constitue l'état cardiaque le plus pourvoyeur de pathologies emboligènes, essentiellement cérébrales qui sont les plus graves et les plus fréquentes. L'incidence annuelle estimée dans les FA non valvulaires sans traitement anticoagulant est de 5%. Cette incidence est nettement majorée dans le cas d'une atteinte valvulaire concomitante, en particulier lors d'un rétrécissement mitral.

Les indications de traitement anticoagulant par AVK ont été mises à jour en 2010 puis en 2012 par l'European Society of Cardiology (ESC) en se basant sur 2 nouveaux scores : le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc qui permet d'évaluer de façon simple le risque thrombo-embolique lié à la FA, et le score de HAS-BLED qui permet d'évaluer le risque hémorragique.

Le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est présenté dans le tableau 2.

Élément	Score
Insuffisance cardiaque clinique / Dysfonction ventriculaire gauche	1
Hypertension	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Tableau 2 : score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Le score de HAS-BLED est présenté dans le tableau 3

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

Tableau 3 : Score de HAS-BLED

Un score HAS-BLED supérieur à 3 signifie un « haut risque » nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière rapprochée suite à l'instauration du traitement anticoagulant. Ce score doit être utilisé pour identifier les facteurs modifiables du risque de saignement.

Les recommandations sont différentes suivant les comorbidités associées à la FA.

Pour une FA sans atteinte valvulaire, les recommandations sont les suivantes :

- Traitement recommandé pour tous (hommes et femmes) à l'exception de ceux qui sont à faible risque soit âge < 65ans, ou avec des contre-indications hémorragiques au traitement par AVK
- Le choix du traitement antithrombotique doit être basé sur le rapport bénéfice/risque, à savoir basé sur les risques absolus d'accident vasculaire cérébral (AVC)/complications thromboemboliques et saignements sur le bénéfice clinique net comparé pour un patient donné
- Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est recommandé comme moyen d'évaluer le risque d'AVC chez un patient en FA non-valvulaire. Chez un patient au score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0 (soit âge < 65 ans et FA isolée), aucun traitement antithrombotique n'est recommandé
- Chez les patients au score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc égal à 1, un traitement par AVK doit être envisagé avec INR cible entre 2 et 3
- Chez les patients au score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc supérieur ou égal à 2, un traitement par AVK avec INR cible entre 2 et 3 est recommandé, sauf si contre-indication absolue
- Chez les femmes de moins de 65 ans avec une FA isolée (ayant donc un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc égal à 1 du fait de leur sexe), aucun traitement antithrombotique ne doit être envisagé

- L'évaluation du risque de saignement est recommandée lors de la prescription d'un traitement antithrombotique, donc un AVK. Pour cela, le score HAS-BLED doit être utilisé et un score supérieur à 3 évoque un haut risque de saignement, ce qui entraîne une surveillance régulière importante lors de l'initiation du traitement et la prise en charge des facteurs de saignement potentiellement corrigibles comme une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, prise d'alcool, médication concomitante (notamment Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine) ...

Le traitement anticoagulant est ainsi mis en place à une zone thérapeutique entre 2 et 3 avec INR cible à 2.5. Ce traitement doit être poursuivi à vie, que la FA soit paroxystique ou pas, sauf contre-indication hémorragique.

Chez un patient en FA présentant un syndrome coronarien aigu, il est indiqué une trithérapie associant AVK, clopidogrel et aspirine pendant 3 à 6 mois, puis une bithérapie clopidogrel/AVK au long terme avec un INR à situer entre 2 et 2.5 sauf si risque thromboembolique majeur où l'INR doit se situer alors entre 2 et 3.

Pour les patients en FA depuis plus de 48 heures, ou depuis une durée inconnue, le traitement par AVK (INR 2-3) est recommandé pendant plus de 3 semaines avant la cardioversion (pharmacologique ou électrique), puis à vie si  $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$  ou seulement 4 semaines après la cardioversion si  $CHA_2DS_2-VASc < 1$ . Si une échocardiographie transoesophagienne élimine un thrombus intra-auriculaire, alors il n'est pas nécessaire d'attendre les 3 semaines d'anticoagulation avant de réaliser une cardioversion. En cas d'instabilité hémodynamique ou d'insuffisance cardiaque sévère liée à la FA nécessitant une cardioversion urgente, il n'est pas nécessaire de réaliser une anticoagulation préalable de 3 semaines ni d'échographie trans-oesophagienne (ETO).

### *II.1.2 Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)*

Dans le cas des traitements prophylactiques, les AVK ne sont pas indiqués.

Dans le cas de traitement curatif d'une thrombophlébite profonde ou d'une embolie pulmonaire, l'héparine est le traitement initial. Un relais précoce AVK/héparine doit être initié dans les 48 premières heures de la mise en place de l'héparine, et suivi par la suite de la mise en place d'un traitement prolongé par AVK avec INR cible entre 2 et 3 car une anticoagulation trop brève s'accompagne de récurrences d'événement thrombotique dans 29 à 47% des cas suivant les études.

Dans le cadre des recommandations de l'AFSSAPS de 2009 [8], il est proposé concernant la durée de traitement :

- 3 mois en cas de MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)
- 6 mois ou plus si MTEV idiopathique
- 6 mois ou plus si MTEV avec facteur de risque persistant majeur (par exemple thrombophilie ou cancer)
- Traitement au long cours si récurrence de MTEV

La durée recommandée par l'AFSSAPS peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulations tels qu'apparition d'un risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR, facteur médico-social défavorable.

L'INR recherché est situé dans la zone thérapeutique 2-3 avec INR cible à 2.5.

Une méta analyse de 2006 réalisée par Hutten [9] regroupe 8 essais comparatifs randomisés qui comparent les durées de traitement par AVK chez des patients avec une maladie thrombo-embolique veineuse symptomatique. Cette étude montre que malgré les recommandations de durée établie, plus le traitement par AVK est prolongé, même au-delà des durées recommandées, plus le risque de récurrence de MTEV est faible et réduit.

Cependant, le risque hémorragique majeur lié aux AVK augmente également en fonction de l'allongement de la durée du traitement. Il convient donc d'adapter au cas par cas la durée adéquate de traitement par AVK en ayant toujours à l'esprit le rapport bénéfice/risque.

En cas de récurrence, la Société Française de Cardiologie (SFC) recommande une durée indéterminée avec un minimum de 6 mois de traitement. En se basant sur une étude multicentrique randomisée [10], il est montré qu'un traitement par AVK de durée indéfinie réduit nettement le risque de récurrence de MTEV en comparaison avec un traitement par AVK de 6 mois (2.6 contre 20.7% à 4 ans), au prix d'une élévation modérée du risque hémorragique.

### *II.1.3 Valvulopathies*

Le type de traitement nécessaire dépend en réalité du type de valvulopathie. Les valvulopathies mitrales sont beaucoup plus pourvoyeuses d'événements thrombo-emboliques que les valvulopathies aortiques.

Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de réelle étude établissant avec précision la durée de traitement pour les valvulopathies. On reste ainsi plus dans le domaine empirique quant au traitement selon la SFC.

L'American College of Chest Physicians établit en 2008 des recommandations suite à une revue complète de la littérature quant au traitement en général des valvulopathies. Il en ressort les points suivants :

- Valvulopathie mitrale rhumatismale avec FA: Traitement par AVK recommandé au long cours avec INR entre 2 et 3, INR cible à 2.5
- Valvulopathie mitrale rhumatismale en rythme sinusal avec diamètre de l'oreillette gauche > 5.5 cm, recommandation traitement AVK au long cours. Si oreillette gauche < 5.5 cm, l'abstention thérapeutique concernant le traitement AVK est recommandée.
- Chez les patients présentant un prolapsus de la valve mitrale et qui n'ont jamais eu d'embolie systémique, d'accident ischémique transitoire (AIT) inexpliqué ou de FA, l'abstention thérapeutique vis-à-vis des AVK est recommandée.
- Si le patient avec prolapsus de valve mitrale a présenté un AIT documenté mais inexpliqué, l'aspirine est recommandée.
- Chez les patients avec prolapsus de la valve mitrale et qui ont eu une embolie systémique documentée ou des AIT récidivants sous aspirine, l'administration d'AVK au long cours est recommandée.
- Chez les patients avec anneau mitral calcifié et embolie systémique mais pas d'embol calcique, la mise sous AVK est recommandée avec zone thérapeutique entre 2 et 3 au long cours.
- Chez les patients présentant une valvulopathie aortique quelle qu'elle soit, pas d'administration d'anticoagulant concernant la valvulopathie.
- Traitement AVK suggéré dans le cadre d'un athérome aortique mobile et de plaques aortiques de plus de 4 mm découvert lors d'une ETO

Dans tous les cas requérant l'anticoagulation, la zone thérapeutique recommandée est donc de 2 à 3 mais la durée n'est jamais indiquée, rejoignant les recommandations de la SFC de 1997 ainsi que les recommandations de l'AFSSAPS de 2003.

#### *II.1.4 Prothèses valvulaires*

Toutes les prothèses engendrent des complications thrombo-emboliques en l'absence de traitement anticoagulant. Suivant le type de prothèse, la fréquence des événements thrombo-emboliques est différente et donc par voie de fait, le traitement anticoagulant ne nécessite pas la même zone thérapeutique ni la même durée de traitement.

##### II.1.4.1 Prothèse mécanique aortique ou mitrale

Pour toute prothèse mécanique, le traitement anticoagulant est recommandé à vie. La zone thérapeutique à atteindre dépend à la fois du type de prothèse placée mais également du nombre de facteurs thrombogènes présents comme le résume le tableau 4.

<b>Thrombogénicité prothèse</b>	<b>Aucun facteur thrombogène</b>	<b>Supérieur ou égal à 1 facteur thrombogène</b>
Haute : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbomedics</li> <li>• Medtronic hall</li> <li>• Saint jude medical</li> <li>• ON-X</li> </ul>	INR cible à 2.5 Zone thérapeutique 2-3	INR cible à 3 Zone thérapeutique 2.5-3.5
Moyenne : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres prothèses double ailette</li> </ul>	INR cible à 3 Zone thérapeutique 2.5-3.5	INR cible à 3.5 Zone thérapeutique 3-4
Haute : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lilehei-Kaster</li> <li>• Omniscience</li> <li>• Starr-Edwards</li> <li>• Bjork-shiley</li> </ul>	INR cible à 3.5 Zone thérapeutique 3-4	INR cible à 4 Zone thérapeutique 3.5-4.5

Tableau 4 : Cible INR en fonction de la prothèse valvulaire

Les facteurs de risque thrombogène liés au patient sont :

- Remplacement valvulaire mitral ou tricuspide associé
- Un antécédent thrombo-embolique
- ACFA
- Sténose mitrale quel que soit le degré
- Fraction d'éjection du Ventricule Gauche (FEVG) < 35%

#### II.1.4.2 Bio prothèse

Le traitement anticoagulant oral est recommandé pour une durée de 3 mois à partir de la date de pose de la prothèse, qu'elle soit aortique, tricuspide ou mitrale, si aucun facteur de risque thrombogène n'est associé par ailleurs.

Le traitement anticoagulant oral peut être considéré dans le cas d'une bioprothèse aortique alors qu'un traitement par aspirine doit être considéré dans les 3 premiers mois suivant l'intervention.

En revanche, le traitement anticoagulant oral est recommandé à vie selon l'ESC 2012 [11] pour une bioprothèse chez les patients porteurs d'autres indications pour l'anticoagulation, à savoir :

- FA
- MTEV
- Etat d'hypercoagulabilité
- FEVG < 35%

Dans tous les cas de figure, l'INR cible est de 2.5 et la zone thérapeutique à atteindre est 2-3.

#### *II.1.5 Infarctus du myocarde (IDM)*

Après un IDM, il n'y a pas indication aux anticoagulants oraux. Les AVK sont indiqués dans les complications thrombo-emboligènes des IDM compliqués de :

- Thrombus mural
- Dyskinésie sévère du ventricule gauche
- FA
- Antécédent thrombo-embolique
- Dyskinésie emboligène

La durée de traitement requise est de 3 mois minimum avec un INR cible à 2.5, soit une zone thérapeutique entre 2 et 3, sauf dans le cas de la FA où le traitement anticoagulant est requis à vie selon les recommandations de la SFC de 1997 [12].

### *II.1.6 Prévention des thromboses veineuses en cas de chirurgie de hanche*

Aucune recommandation claire n'est établie quant aux AVK. En effet, certaines équipes recommandent leur utilisation le temps de l'immobilisation [13].

Enfin, certaines équipes estiment que les AVK n'ont pas leur place dans la prévention d'évènements thrombotiques dans le cadre de la chirurgie de hanche ou de genou et que les HBPM uniquement ont une indication [14].

Dans le cas où un traitement est instauré, l'INR cible est de 2.5 avec une zone thérapeutique entre 2 et 3.

## II.2 Contre-indications générales

Avant d'entreprendre la mise en place d'un traitement par AVK, il faut rechercher la présence de contre-indications à ce traitement qui nécessitent de bien évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant selon le Vidal [15] :

- Altération de l'hémostase
- Maladie hémorragique ou hémorragipare
- Ulcère digestif récent ou en poussée
- Accident vasculaire cérébral récent de moins de 3 mois
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Lésion organique susceptible de saigner
- Intervention neurochirurgicale récente de moins de 3 mois

Une fois le rapport bénéfice/risque estimé, on évalue également le terrain du patient chez lequel on va instaurer ce traitement, à savoir l'âge, son degré d'autonomie ainsi que la compréhension du traitement. L'âge est un facteur important car on ne débutera pas à la même dose d'anticoagulant suivant ce critère : selon l'ANSM [1], chez la personne âgée définie comme une personne de 75 ans ou une personne de 65 ans polyopathologique, la dose initiale devra toujours être la moitié de la dose usuelle utilisée au démarrage du traitement anticoagulant afin d'éviter tout risque de surdosage.

## II.3 Choix de la molécule et dose initiale

Le choix de l'anticoagulant est fonction de sa durée de vie et de son délai d'action. Par conséquent, on choisira le plus stable permettant d'assurer une hypocoagulabilité optimale, et on préférera les anticoagulants dont la demi-vie est la plus longue possible [16]. Toutefois, leur supériorité n'a pas été démontrée cliniquement.

Par ailleurs, la dose initiale choisie dépend de plusieurs facteurs dont essentiellement l'âge du patient. En effet, pour un patient âgé, selon l'ANSM [1], c'est-à-dire un patient de plus de 75 ans ou un patient de 65 ans poly pathologique, on commencera systématiquement par une dose réduite de moitié par rapport à la dose habituelle d'instauration pour éviter tout risque de surdosage.

Il est, selon la SFC [12], vivement déconseillé d'utiliser une dose de charge : celle-ci peut être dangereuse en cas d'hypersensibilité individuelle aux AVK et peut entraîner une augmentation transitoire du risque thrombo-embolique par baisse précoce et importante de la protéine C, précédant celle des facteurs de la coagulation, ce qui rend difficile la détermination rapide de la dose réellement efficace. En cas de relais héparine-AVK, il faut savoir que l'héparine diminue souvent le taux d'antithrombine III dans le sang et que de ce fait, le sang peut devenir hypercoagulable pendant les 3 jours qui suivent l'arrêt de l'héparinothérapie. De plus, la baisse du taux des protéines C et S, anticoagulants naturels, entraînée par la warfarine, alors que les facteurs X, II et IX sont encore proche d'un niveau normal, est un argument supplémentaire pour un chevauchement du traitement héparinique et du traitement par AVK. Par conséquent, dans une situation de relais, le traitement par héparine est à maintenir le temps nécessaire pour que le traitement AVK devienne efficace.

## II.4 Surveillance par l'INR

Le traitement doit être surveillé par l'International Normalized Ratio (INR), c'est-à-dire par le temps de prothrombine (temps de Quick) corrigé en fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée par le laboratoire. Les discordances provenant de différents réactifs utilisés sont ainsi supprimées. Cette standardisation était indispensable pour des raisons pratiques (mobilité des malades) et théoriques (nécessité d'une standardisation internationale afin de rendre des résultats interprétables quelle qu'en soit leur provenance).

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR normal doit être inférieur ou égal à 1.2.

L'INR, réalisé à partir d'une prise de sang, est donc le seul test biologique permettant de juger de l'efficacité du traitement maintenant le patient en zone thérapeutique et réduisant ainsi les risques inhérents au médicament.

Cette zone thérapeutique diffère en fonction de l'indication retenue pour la mise en place des traitements anticoagulants comme nous le verrons plus loin. Cette zone thérapeutique se situe dans la majorité des cas entre 2 et 3, sachant que l'INR idéal est aux alentours de 2.5 [12].

## II.5 Initiation, surveillance et adaptation du traitement par AVK

Lors de l'initiation d'un traitement par AVK suite à un relais avec l'héparine, les AVK sont en règle générale co-prescrits en même temps que l'héparinothérapie et ce pendant une durée de 5 jours minimum [12].

Pendant toute la phase de recherche de la dose efficace d'AVK, l'héparine est maintenue dans le même temps à une dose efficace anticoagulante. L'héparine est arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3<sup>ème</sup> prise de l'AVK, soit le matin du 4<sup>ème</sup> jour après le début du traitement en règle générale, pour dépister une hypersensibilité précoce individuelle qui serait annonciateur d'évènement hémorragique : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le 2<sup>ème</sup> contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR afin d'évaluer l'efficacité hypocoagulante (selon les cas, entre 3 et 6 jours après le premier contrôle, mais jamais après).

En général, avec les AVK de demi-vie longue (Coumadine, Previscan), le médicament sera donné en une seule prise de préférence le soir, cela permettant d'adapter théoriquement la dose le jour-même si la prise de sang permettant le dosage de l'INR est réalisée le matin. Deux prises sont recommandées chez les patients ayant des AVK de demi-vie moins longue, tels le Sintrom et Mini-sintrom. Chez le sujet de plus de 65 ans, la dose habituellement efficace est de 30% plus faible que chez le sujet jeune.

Les résultats des contrôles réguliers doivent être interprétés en fonction de toutes les posologies des jours précédents et non pas uniquement de ceux de la veille.

Tout changement de posologie de l'AVK doit être suivi d'un contrôle INR 3 jours après ce changement pour en évaluer l'efficacité et ce jusqu'à obtention sur 2 INR successifs d'un INR se situant dans la zone thérapeutique.

A ce moment-là, on pourra espacer progressivement les dosages successifs d'INR tout en maintenant la même posologie d'AVK. Il faut noter cependant que l'intervalle entre 2 contrôles d'INR successifs autorisé est de maximum 1 mois.

La périodicité des contrôles par la suite est fonction de la zone thérapeutique recherchée, de la stabilité d'ordre général chez un patient donné et du risque hémorragique. Toutefois, une attention particulière sera donnée aux porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.

Il faut également noter qu'il est recommandé de pratiquer un dosage INR, alors qu'aucun changement de posologie de l'AVK n'a été réalisé, dans certains cas :

- Modification d'un traitement médicamenteux, quel qu'il soit, associé aux AVK pouvant modifier son efficacité, qu'il s'agisse d'un ajout ou d'un retrait de médicament.
- Maladie intercurrente aiguë
- Diarrhée, vomissements importants
- Modification importante du régime alimentaire

## II.6 Interactions médicamenteuses

Les médicaments pouvant interagir avec les AVK sont très nombreux [15] et leurs mécanismes d'action s'avèrent différents :

- Les interactions potentialisatrices :
  - Contre-indication absolue de l'acide acétylsalicylique à forte dose et du miconazole
  - Sont déconseillés les AINS, le diflunisal, le chloramphénicol
  - Sont à surveiller l'amiodarone, les inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine, les céphalosporines, les cyclines, l'éconazole, le fluconazole, les fibrates, les hormones thyroïdiennes, les statines, le lopinavir, les macrolides, les nitro-5-imidazolés, les androgènes, la benzbromarone, la cimétidine, la cispripide, la méthylprednisolone, l'orlistat, la pentoxifylline, la propafénone, le sulfaméthoxazole, le tamoxifène, la viloxazine, et la vitamine E à forte dose
- Les interactions inhibitrices :
  - Sont contre-indiqués de manière absolue : le millepertuis
  - Sont à surveiller : la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, la griséofulvine

Lors de l'introduction ou du changement de posologie ou du retrait d'un de ces médicaments, il est vivement conseillé de faire un contrôle INR car cela peut induire un déséquilibre du traitement AVK.

Il est à noter que, suivant l'étude de Siguret [17], les antibiotiques, les antifongiques et l'amiodarone sont les médicaments les plus impliqués dans le surdosage en AVK.

## II.7 Interactions alimentaires

Aucun aliment n'est interdit avec la prise du traitement AVK. Cependant, il est reconnu que certains aliments contiennent une dose en vitamine K pouvant interférer avec le traitement par AVK et en diminuer l'efficacité. Ces aliments sont : brocoli, chou vert, laitue, cresson, persil, épinard, huile de colza, huile de soja et choux de Bruxelles, aliments pour lesquels la teneur en vitamine K est de l'ordre de 100-1000 ug pour 100 g d'aliment ingéré.

## II.8 Effets secondaires liés aux AVK

### *II.8.1 Manifestations immuno-allergiques avec la fluindione*

Les manifestations immuno-allergiques ne dépendent pas de la dose des AVK et sont beaucoup plus rares que les complications hémorragiques. Chez certains sujets, la fluindione induit une hypersensibilité humorale ou cellulaire [15]. Le tableau peut se présenter sous différentes formes cliniques :

- Œdème de Quincke, œdème, prurit, urticaire
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire
- Dyspnée
- Vascularite cutanée
- Stomatite
- Lésion dermatologique : eczéma, lésion maculo-papuleuse desquamante
- Hyperthermie
- Hyperéosinophilie

Lorsqu'une de ces manifestations apparaît et qu'elle semble en rapport avec la prise de fluindione, l'arrêt définitif du traitement s'impose. En général, les lésions disparaissent à l'arrêt du traitement.

### *II.8.2 Effets indésirables liés à tous les AVK*

Ils sont classiques et peuvent survenir à n'importe quel moment de la prise [15]. En réévaluant le rapport bénéfice/risque, et en fonction de l'intensité de la gêne occasionnée, on peut soit stopper le traitement ce qui est extrêmement rare, soit changer la molécule du traitement AVK.

Ces effets indésirables sont :

- Diarrhée
- Arthralgies
- Alopécie
- Nécrose cutanée allergique
- Atteinte hépatique

### *II.8.3 Surdosage asymptomatique en AVK et conduite à tenir*

On considère qu'il existe un surdosage en AVK lorsque l'INR de contrôle est supérieur à 3 si la zone thérapeutique est 2-3, ou s'il est supérieur à 3.5 lorsque la zone thérapeutique se situe entre 2.5 - 3.5. La plupart du temps, on considère un surdosage en AVK pour un INR supérieur à 3.

Par ailleurs, l'intensité de coagulation effective apparaît comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est supérieur à 4 [18]. Cette situation exige une correction avec pour objectif un retour rapide dans la zone thérapeutique suivant des recommandations existantes.

L'étude de Levine [19] montre que l'intensité du surdosage estimé par le chiffre de l'INR est en corrélation directe avec l'incidence de survenue des événements hémorragiques.

Plus l'INR est élevé, plus le risque hémorragique associé est important. L'étude de Oden et Fahlen [20] confirme qu'à partir d'un INR supérieur à 2.2 le risque hémorragique augmente, et qu'à partir de 3 il devient très important.

Une autre étude va dans ce sens, celle de Murphy [21] qui a réalisé une revue de tous les INR des patients dans le district de Leicester sur une période de 1 an, ce qui correspond à 55 625 INR ; sur ces 55 625 INR, 131 étaient supérieurs ou égaux à 8 et 12.9% de ces 131 INR ont été à l'origine d'événements hémorragiques graves dont 2 se sont avérés mortels.

Un INR trop élevé par rapport à la zone thérapeutique recherchée est donc considéré comme un problème urgent, à résoudre dans les plus brefs délais, pour éviter la survenue d'effets indésirables graves (EIG) pouvant aboutir à une hospitalisation suivant le taux d'INR ou si la présence d'hémorragie spontanée est avérée. Il existe des recommandations claires issues de la Haute Autorité de Santé (HAS) [18] pour permettre de prendre en charge ces patients aux INR trop élevés, comme le montre le tableau 5 plus loin.

Dans le cadre d'un surdosage asymptomatique, c'est-à-dire sans événement hémorragique, il est recommandé de prendre en charge le patient dans la mesure du possible en ambulatoire si le contexte médico-social le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique récent, comorbidité). Cependant, l'absence d'hospitalisation impose le fait que le patient ainsi que son entourage soient bien au courant des risques hémorragiques à court terme, ainsi que de la reconnaissance de ces risques hémorragiques qui doivent les amener à consulter en urgence.

Le tableau 5 récapitule la conduite à tenir suivant le dosage de l'INR.

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2.5 - 3.5 ou 3 - 4.5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut d'une prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 1 à 2 mg de vitamine K per os (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut d'une prise</li> <li>• Un avis spécialisé (ex : cardiologue si patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os</li> </ul>
$10 \leq \text{INR}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 5 mg de vitamine K per os</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Tableau 5 : Recommandations HAS d'adaptation posologique des AVK en cas de surdosage asymptomatique

Quand un surdosage est avéré, il faut immédiatement rechercher la cause de ce surdosage (que nous identifierons plus loin) et la prendre en compte dans le changement de posologie. Un contrôle INR doit être réalisé le lendemain et chaque jour suivant jusqu'à normalisation de l'INR.

#### *II.8.4 Hémorragies spontanées ou traumatiques liées aux AVK*

On distingue 2 types d'hémorragies suivant les recommandations de l'HAS [18] : une hémorragie grave et une hémorragie non grave. Une hémorragie grave ou potentiellement grave est définie dans le cadre d'un traitement par AVK par au moins la présence d'un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique, soit Pression Artérielle Systématique (PAS) < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, Pression Artérielle Moyenne (PAM) < 65 mmHg ou tout signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent, tel la chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culots globulaires
- Localisation menaçant le pronostic vital :
  - Hémorragie intracrânienne ou intraspinale
  - Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire
  - Hémothorax, hémopéricarde
  - Hémopéritoine ou rétropéritonéal
  - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
  - Hémorragie digestive aiguë
  - Hémarthrose

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée alors de non grave. Dans ce cas, une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si le contexte médico-social le permet et si le type d'hémorragie le permet (épistaxis, hémorragie des muqueuses). Il est alors impératif de réaliser un dosage de l'INR en urgence. En cas de surdosage, on applique les recommandations vues dans le tableau précédent pour rétablir l'INR.

Ce qui en revanche va dicter la conduite à tenir immédiate est le type d'hémorragie, sa localisation ainsi que la réponse aux premières mesures hémostatiques mises en œuvre pour juguler cette hémorragie.

Si ces moyens n'enrayent pas l'hémorragie, alors on considère cette hémorragie comme grave et une hospitalisation devient nécessaire. La réintroduction des AVK se fera en concertation avec le spécialiste pour établir le rapport bénéfice/risque et sera possible après l'obtention d'un INR dans la zone thérapeutique.

Si l'hémorragie est considérée comme grave, la prise en charge est urgente et obligatoirement hospitalière et met en jeu l'intervention de plusieurs spécialités médicales. La réintroduction des AVK se fera obligatoirement en milieu hospitalier après réévaluation du rapport bénéfice/risque.

### *II.8.5 Sous dosage en AVK*

On parle de sous-dosage en AVK quand l'INR est inférieur à la limite basse de la zone thérapeutique. Cela expose au risque augmenté d'évènement thrombotique et donc thrombo-embolique.

### **III.Retentissement des effets indésirables liés aux AVK et facteurs responsables déjà identifiés du déséquilibre des AVK**

Depuis plus de 15 ans, les AVK sont largement prescrits et ont par la même occasion un lot important d'effets indésirables plus ou moins graves comme nous l'avons vu précédemment.

C'est donc logiquement que plusieurs études ont été réalisées pour quantifier ces effets indésirables mais également pour analyser les causes responsables de ce mésusage.

Ainsi, l'AFSSAPS en 1997 a montré que les effets indésirables médicamenteux étaient responsables de 10.3% des hospitalisations, et que 33% de ces hospitalisations étaient des cas graves. 31% de ces hospitalisations étaient liées à un mésusage du médicament incriminé suite à un non-respect des indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'étude Pouyanne de 1998 [22] va dans ce sens, et a été réalisée sur un échantillon représentatif de services de médecine et de spécialité médicale des hôpitaux publics. Elle inclut ainsi 3137 patients hospitalisés au sein de 62 services de 33 centres hospitaliers, chaque patient ayant été suivi au maximum pendant 14 jours. Au total, l'enquête montre que 100 patients ont été hospitalisés en raison d'un effet indésirable grave lié au médicament, ce qui représente 3.19% d'incidence d'EIG, dont 13 cas d'hémorragie digestive directement liée aux AVK. Cela place les AVK en première position des médicaments responsables d'hospitalisation pour effet indésirable grave.

L'étude ENEIS [23] (Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés au Soins) de 2004 va également dans ce sens. Cette étude avait pour but de recenser puis d'analyser les effets indésirables graves qui surviennent lors d'une hospitalisation ou qui conduisent à une hospitalisation.

Elle a été menée sur 292 unités de soins réunies dans 71 établissements différents, et a analysé un échantillon de 8754 patients hospitalisés.

Parmi ces 8754 patients, 450 cas d'effets indésirables graves ont été recensés. Parmi ces 450 cas, 195 ont été la raison de l'hospitalisation, dont 72 liés à un médicament. 24 de ces cas étaient dus aux anticoagulants, dont la moitié aurait pu être évitée. Il ressort que les causes du mésusage évitable des anticoagulants sont : une mauvaise indication, une durée de traitement inadaptée, une mauvaise surveillance du traitement, une erreur d'administration des AVK, et un défaut d'observance.

Cette étude a été réalisée de nouveau en 2009 pour essayer de constater des évolutions par rapport à 2004. Elle a regroupé 8269 patients. Au total, sur les 31663 journées d'hospitalisation que représentent ces patients, 374 EIG ont été identifiés dont 214 survenus pendant l'hospitalisation et 160 à l'origine d'hospitalisation. Parmi ces 374 EIG, 177 sont jugés comme évitables. En comparant dans sa globalité les chiffres, cette étude conclut à une certaine stabilité des proportions d'EIG et de leur évitabilité par rapport à 2004.

Une autre étude, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) a été réalisée en 2007 [24]. Il s'agit d'une étude prospective menée par les centres régionaux de pharmacovigilance sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales tirés au sort dans l'ensemble des CHU et CH. Le but de cette étude était de calculer l'incidence des hospitalisations motivées par un effet indésirable médicamenteux et par la suite d'évaluer la proportion de ces effets qui seraient évitables. Cette étude a inclus 2692 patients et a permis de retenir 97 cas d'effets indésirables. A partir de ce chiffre, l'étude a pu établir une incidence annuelle estimée d'hospitalisations liées à un effet médicamenteux indésirable à 143 915, ce qui représente une incidence de 3.60%. Ce chiffre est très proche de celui trouvé dans l'étude de Pouyanne de 1998 [22] qui était de 3.19%.

Concernant les AVK, l'étude EMIR [24] confirme que ces médicaments sont à l'origine du plus fort taux d'incidence pour hospitalisation, soit 0.45% en 2007 contre 0.41% en 1998. Cela représente 12.3% des hospitalisations pour effet indésirable en 2007 contre 13% en 1998.

Il ressort donc clairement de toutes ces études que la mauvaise utilisation des AVK est à l'origine d'un fort taux de morbi-mortalité. L'analyse des facteurs de mésusage constitue un réel enjeu de santé publique.

Certaines études, comme l'étude MAHE [5] qui est la partie française de l'étude ISAM, cherchent à évaluer la qualité de la prise en charge ambulatoire concernant les AVK pour analyser les raisons de survenue de ces effets indésirables médicamenteux liés aux AVK.

Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer la qualité de la prise en charge quotidienne du traitement anticoagulant en se servant de différents facteurs tels que le rappel des règles hygiéno-diététiques, mais aussi la présence d'un carnet de suivi des AVK. Elle évalue également la qualité du suivi biologique permettant d'adapter le traitement par AVK. Cette étude a regroupé 63 médecins dont 43 médecins généralistes et a pu évaluer leur pratique sur 278 patients. Il en ressort que le traitement est majoritairement initié par le cardiologue (66.7% des cas) et majoritairement renouvelé par le généraliste (68.5% des cas). La posologie était différente d'un jour à l'autre chez 52% des patients, et a varié chez 48% des patients au cours de l'année avec une médiane de 2 changements par an. Une moyenne de 12.3 contrôles d'INR a été réalisée dans les 12 derniers mois. Les patients ont passé 14% du temps avec un INR inférieur à 2, 59% avec un INR entre 2 et 3, 27% du temps avec un INR supérieur à 3.

Toujours selon cette étude, les médecins ont déclaré avoir donné les règles hygiéno-diététiques aux patients dans 50% des cas, et seulement 3% des patients ont reçu une information écrite de ces règles, ainsi qu'un carnet de suivi biologique des INR. 65% de ces patients disent avoir reçu ces informations de la part de leur médecin généraliste, alors que 18% disent n'avoir reçu aucune information. 44% ne connaissent pas leur zone thérapeutique d'INR et 66% des patients prétendent ne pas être au courant des potentiels effets hémorragiques liés à un surdosage. Pour finir, 45% des patients disent avoir une carte sur eux montrant la prise d'AVK.

Cette étude met donc en avant certains dysfonctionnements dans le suivi du traitement anticoagulant qui peuvent expliquer la survenue d'effets indésirables graves.

L'étude RUIVARD de 2003 [3] montre également un défaut de prise en charge par les médecins généralistes dans l'indication du traitement anticoagulant, ainsi que la durée de ce traitement. Cette étude a évalué de manière rétrospective 438 patients sélectionnés par hasard sur une population de 2452 patients traités par anticoagulants oraux par des médecins généralistes. Le but de cette étude est de comparer les indications et autres facteurs reportés par les médecins généralistes aux recommandations de l'époque. Il en ressort que 25% de ces patients ne devraient plus avoir de traitement anticoagulant : indications inappropriées pour 13% d'entre eux (3.9% d'ACFA sans facteur de risque, 2.7% pour syndrome coronarien aigu (SCA) non compliqué, 2.7% pour Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), 2.3% pour thrombose veineuse superficielle, 1.6% pour AIT sur plaque athéromateuse), durée d'anticoagulation trop longue pour 12% de ces patients comparés aux recommandations de l'époque (notamment thrombose veineuse profonde (TVP) sans facteur de risque permanent dans 10% des cas).

Par ailleurs, il a été relevé que la fréquence de surveillance de l'INR était insuffisante dans 14% des cas, et que la cible INR n'était pas atteinte dans 31% des cas. L'étude a donc conclu qu'il doit y avoir une amélioration nette de la pratique quotidienne de la surveillance du traitement anticoagulant quant au respect des recommandations, ainsi qu'au bon suivi biologique du traitement anticoagulant.

Mais il existe également d'autres facteurs pouvant interférer dans la prise en charge globale du traitement anticoagulant. En effet, une bonne prise en charge globale ne passe pas uniquement par une bonne prise en charge du médecin.

Des facteurs tels que la bonne observance du patient, la présence d'une automédication, d'une auto-adaptation du traitement, de la réalisation des prélèvements biologique en temps et en heure voulu, une bonne communication entre les différents intervenants (laboratoire, Infirmier diplômé d'état (IDE), patient, médecin) sont également à l'origine d'un mauvais suivi si l'un d'entre eux présente un dysfonctionnement.

Deux études dans deux thèses [4, 25] sur le secteur des Alpes-Maritimes ont été réalisées dans ce sens pour mettre en évidence l'ensemble des facteurs qui seraient responsables d'une mauvaise prise en charge d'un traitement anticoagulant.

Ces 2 études sont des études rétrospectives dites Revue de MorbiMortalité (RMM) qui consistent à analyser un cas d'effet indésirable grave médicamenteux avec chaque médecin concerné.

Les conclusions des 2 thèses sont à peu près similaires et mettent en évidence les dysfonctionnements représentés dans la figure 1.

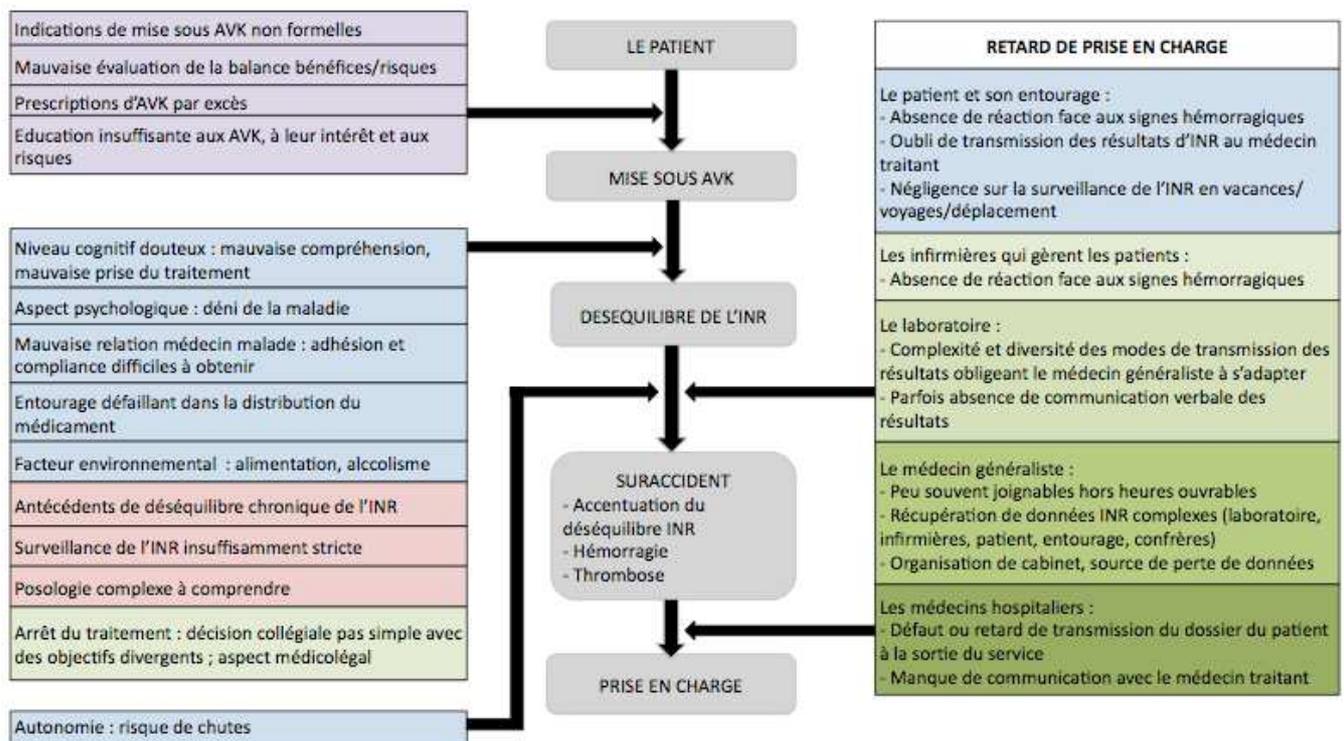


Figure 1 : ensemble des facteurs mis en évidence dans la RMM de 2010[4]

Notre étude prospective va donc essayer de reprendre ces items qui ont été décrits de manière qualitative, et de les quantifier pour voir sur quels facteurs on se doit d'agir prioritairement afin d'améliorer notre pratique quotidienne.

## IV. Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective menée sur une période de 6 mois.

### IV.1 Recherche documentaire

La recherche documentaire s'est effectuée intégralement sur internet en se servant du moteur de recherche « pubmed » ainsi que du moteur de recherche « Google ». Nous avons listé sur pubmed toutes les études, nationales ou internationales, prospectives ou rétrospectives, ayant un rapport avec le suivi de l'anticoagulation en médecine générale. La recherche sur pubmed a été réalisée en utilisant les mots suivants : « General Practitioner » « Anticoagulation », « antivitamin K », « complications », « management ». Par ailleurs, la recherche sur Google a été faite en utilisant les mots suivants : « étude sur les antivitamines K », « effets indésirables graves », « anticoagulation orale », ce qui a permis de faire une liste des études françaises ainsi que des travaux de thèses abordant ce sujet. Ces travaux en français permettaient aussi grâce à leur bibliographie de retrouver les principales études nationales et internationales.

## IV.2 Mise en place du questionnaire

Le but de notre étude était de quantifier les facteurs responsables du déséquilibre de l'INR en milieu semi-rural et en milieu urbain. Deux études qualitatives de RMM en 2010 (thèse UNG) [4] réalisée dans les Alpes-Maritimes et en 2011 sur le territoire de Roquefort-les-Pins (thèse ARLOTTO) [25] ont mis en évidence ces facteurs que nous avons résumés comme suit :

- zone thérapeutique respectée,
- durée du traitement respectée,
- l'adaptation posologique globale,
- moyen pour le patient de réaliser son INR,
- durée prévue pour le prochain contrôle,
- complication recherchée,
- patient ou intervenant joint le jour de réception du résultat,
- le rappel des RHD,
- l'existence d'une traçabilité de l'adaptation posologique.

Pour tenter de retrouver et quantifier ces facteurs, nous avons élaboré un questionnaire qui comporte 3 parties : 1 sur le patient, 1 sur la prise en charge à remplir en cas d'INR déséquilibré, et 1 autre sur la prise en charge à remplir en cas d'INR équilibré.

Concernant le patient, qui est la partie 1 du questionnaire :

- La première lettre de son nom
- La première lettre de son prénom
- Sa date de naissance
- Sexe

- Age
- Poids, taille ; le surpoids était défini par un indice de masse corporelle supérieur (IMC) supérieur ou égal à 25 et inférieur strict à 30 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; l'obésité était définie par un IMC supérieur ou égal à 30 ; l'état de maigreur était défini par un IMC inférieur ou égal à 18.5
- Ses antécédents, qui seront divisés en catégorie cardiovasculaire, hémorragique, ischémiques, et autres antécédents. Pour cette dernière catégorie, le médecin peut remplir librement ceux qu'il estime en rapport avec l'anticoagulation.
- Antécédents de démence, troubles cognitifs, mobilité réduite
- Récupération des 6 derniers INR
- Calcul du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc
- Médecin qui a instauré le traitement par AVK, présence d'un courrier explicatif
- Motif de la mise sous AVK, depuis quand, durée restante de traitement estimé, cible INR [3]
- Anticoagulant utilisé le jour où la fiche est remplie

Nous avons par la suite séparé le questionnaire en 2 parties, une partie à remplir lorsque l'INR est équilibré selon le médecin, et une partie à remplir si l'INR est déséquilibré selon le médecin. Dans ces 2 parties, les points communs abordés sont les suivants :

- Modalité de l'entretien avec le patient
- Date prévue pour le prochain contrôle INR

- Réalisation d'une prescription pour le prochain contrôle INR, si elle est renouvelable ou pas
- Moyen de réception du résultat (patient, laboratoire, famille du patient, IDE) et quand a-t-il reçu les résultats
- Recherche de complication quelle qu'elle soit

Concernant la partie 3, celle où l'INR est déséquilibré, quelques questions supplémentaires ont été rajoutées :

- Aptitude du patient à comprendre le traitement
- Rappel des règles hygiéno-diététiques (RHD), laissées volontairement librement définies par le médecin pour ne pas l'orienter
- Recherche de prescription de médicaments pouvant perturber les antivitamines K. Nous avons choisi parmi les médicaments incriminés par l'étude Siguret [17] ceux qui sont le plus souvent prescrits en médecine générale
- Existence d'une auto-médication par le patient ou par l'IDE
- Observance du traitement
- Adaptation posologique réalisée
- Traçabilité du changement de dosage et de l'INR perturbé.
- Est-il le seul médecin intervenant dans la gestion des AVK

Ce questionnaire a été rédigé sous forme de Questions à choix multiple (QCM) pour la plupart des questions. Les autres questions ne nécessitent que peu de rédaction. Le but était que ce questionnaire soit facile et rapide à remplir. Remplaçant dans différents cabinets de médecine générale en ville, ce questionnaire a été testé en conditions réelles par des médecins que je remplace ainsi que par moi-même lors de remplacements. Sa réalisation se déroule en 5 minutes en moyenne. Il est donc peu contraignant et a été jugé comme « facile » par ces médecins.

### IV.3 Modalités de sélection des médecins

Notre but était d'obtenir 200 prises en charge sur 6 mois d'étude. Pour cela, nous avons contacté 75 médecins généralistes dans les Alpes-Maritimes, 45 en milieu urbain et 30 en milieu semi-rural. Nous avons utilisé la définition de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) pour définir milieu urbain et milieu semi-rural : le milieu urbain correspond à une ville de plus de 20.000 habitants, le milieu semi-urbain correspond à une ville comportant entre 3.000 et 20.000 habitants. Les 75 médecins généralistes, ayant un cabinet libéral, ont été sélectionnés de manière aléatoire via l'annuaire des pages jaunes. Nous avons pris 5 médecins par localité pour respecter la répartition démographique médicale. Nous avons également sélectionné les 10 médecins qui ont participé aux RMM de 2011. Cela fait donc un total de 85 médecins sélectionnés, dont 45 médecins de milieu urbain et 40 médecins de milieu semi-rural. Une commune rurale était définie par une population inférieure à 2000 habitants.

Aucun médecin ne correspondait à la définition du milieu rural. En effet, si certains médecins ont établi leur cabinet dans une commune dont la population était inférieure à 2000 habitants, leur secteur géographique d'exercice s'étend à un « canton » qui correspond à la fusion de plusieurs communes dites « communes associées » selon la définition de l'INSEE [26]. Par exemple, le canton de l'Escarène regroupe L'Escarène, Peille, Peillon, Blausasc et d'autres communes. Chaque canton fait plus de 2000 habitants. C'est pourquoi nous n'avons jamais eu de questionnaires provenant d'un milieu rural strict.

Une fois sélectionnés, les médecins ont tous été joints par téléphone nous leur avons demandé s'ils envisageaient d'accepter de participer à l'étude après l'avoir présentée brièvement. Si leur réponse était positive, nous fixions un rendez-vous pour expliquer plus précisément les modalités de l'étude. Lors du rendez-vous, 10 exemplaires papiers de questionnaires étaient donnés aux médecins, ainsi que le fichier informatique (fichier « Word ») s'ils avaient besoin d'en réimprimer. Pour les

médecins non-informatisés, nos coordonnées téléphoniques étaient laissées pour leur permettre de leur fournir d'autres questionnaires format « papier » en cas de besoin.

Tous les questionnaires rédigés par les médecins ont été récupérés en main propre en 3 temps : une première fois au début du mois de juin, une deuxième fois fin août 2013 et la troisième fois en octobre 2013. Je me suis déplacé systématiquement voir chaque médecin en juin pour leur demander leur ressenti quant à l'étude et si des améliorations étaient suggérées. Aucune requête particulière ne m'a été soumise. Certains médecins m'ont adressé par mail les résultats des questionnaires après les avoir scannés. Je suis allé récupérer en main propre tous les autres questionnaires en me déplaçant à chaque cabinet de médecine générale.

#### IV.4 Inclusion des patients

Tout patient sous AVK était susceptible de participer à l'étude. Aucun critère d'exclusion n'a été retenu hormis un âge inférieur à 18 ans. Le patient pouvait être vu en consultation, ou en visite. Il peut également téléphoner au médecin et faire l'objet d'un questionnaire.

Etant donné que certains médecins ont peu de patients sous traitement AVK, un patient peut faire l'objet de plusieurs questionnaires au cours des 6 mois. Le but de l'étude était d'évaluer la prise en charge du traitement anticoagulant par le médecin plus que d'analyser le patient lui-même.

Un minimum de 2 dossiers par médecin était demandé, sachant que le médecin n'a pas de limite et pouvait en remplir autant qu'il le souhaite.

## IV.5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS© Software 19.0.0. Les variables qualitatives sont données en nombre et pourcentage (%). Les variables quantitatives ayant une répartition normale sont présentées sous forme de moyenne avec leur écart-type, alors que les variables quantitatives ayant une répartition non normale sont présentées sous forme de médiane avec les 25ème et 75ème percentiles. L'évaluation de la distribution normale a été réalisée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnoff. Le test de Chi 2, confirmé par le test exact de Fischer, a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le test t de Student a permis de comparer les variables quantitatives de répartition normale, alors que le test de U Mann-Whitney a comparé les variables quantitatives de répartition non normale.

## V. Résultats

L'étude aura duré approximativement 6 mois, du 15 avril 2013 au 10 octobre 2013.

### V.1 Résultats concernant les médecins de l'étude

Au total, sur les 75 médecins joints par téléphone, 23 ont accepté de participer à l'étude, 16 ont renvoyé des dossiers, ce qui représente un taux de participation globale de 21.3 %. Les 7 médecins n'ayant pas rempli les dossiers n'ont pas pu le faire pour des raisons pratiques (manque de temps essentiellement).

Parmi ces 16 médecins, 10 sont des hommes et 6 sont des femmes. 68.8% des médecins travaillent en milieu urbain.

La moyenne d'âge globale des médecins est de 51.6 +/- 10.2 ans.

La répartition en âge des médecins ayant participé à notre étude est représentée sur la figure 2.

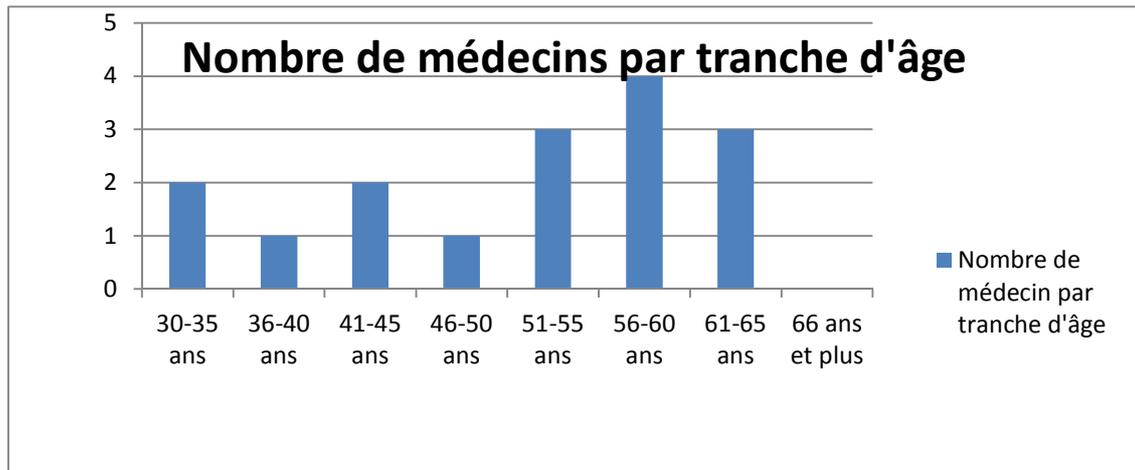


Figure 2 : Répartition des médecins ayant participé à l'étude en fonction de leur âge

## V.2 Caractéristiques globales de la population :

Au total 64 patients ont pu être inclus dans l'étude et 134 prises en charge (soit environ 2.09 par patient) ont pu être analysées.

Sur ces 64 patients, 60.9% (n=39) sont issus d'un milieu urbain. Le reste est de milieu semi-rural. 54.7% des patients (n=35) sont des hommes. L'âge moyen de la population est de 78.65 ans, et l'IMC moyen de la population est de 25.23. 34.4% des patients (n=23) sont en surpoids, et 14.8% des patients sont en obésité (n=9). 3.3% des patients (n=2) sont en état de maigreur.

Concernant les antécédents cardio-vasculaires : 75% des patients (n=48) présentent une HTA, 67.2% (n=43) présentent une ACFA, 28.1% (n=18) ont eu pour antécédent une TVP, 26.6% (n=17) présentent un diabète quel que soit son type, 12.5% (n=8) ont présenté un Syndrome coronarien Aigu (SCA) et 7.8% (n=5) ont présenté une embolie pulmonaire (EP). La figure 3 récapitule leur répartition.

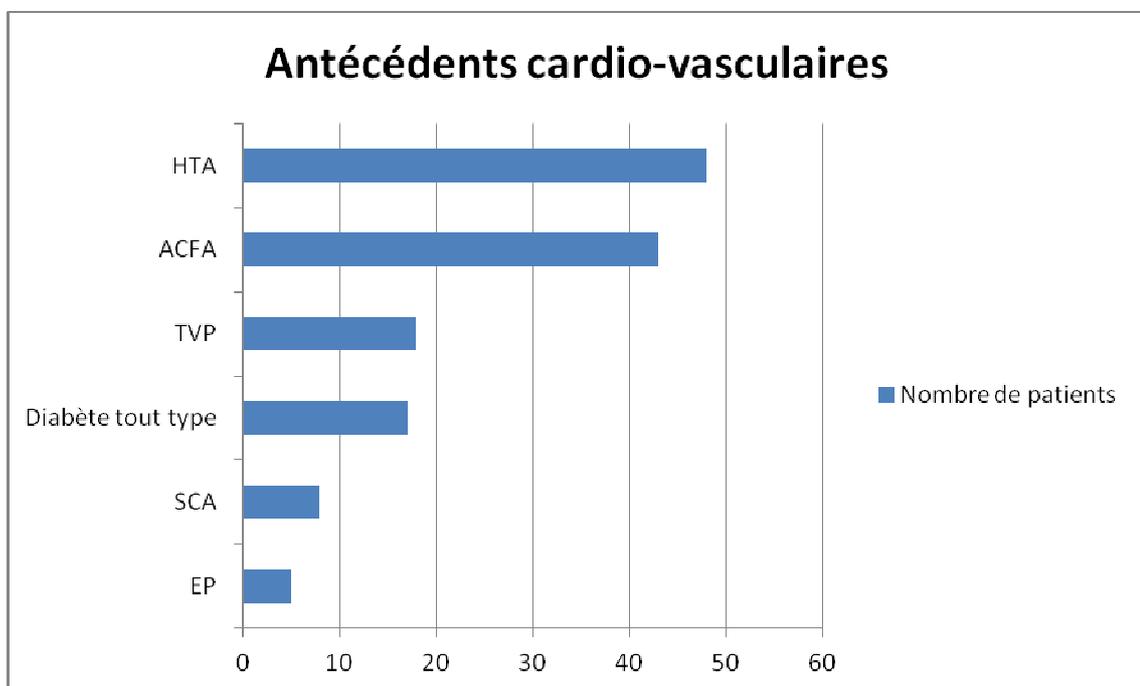


Figure 3 : Répartition des Antécédents Cardio-vasculaires dans la population

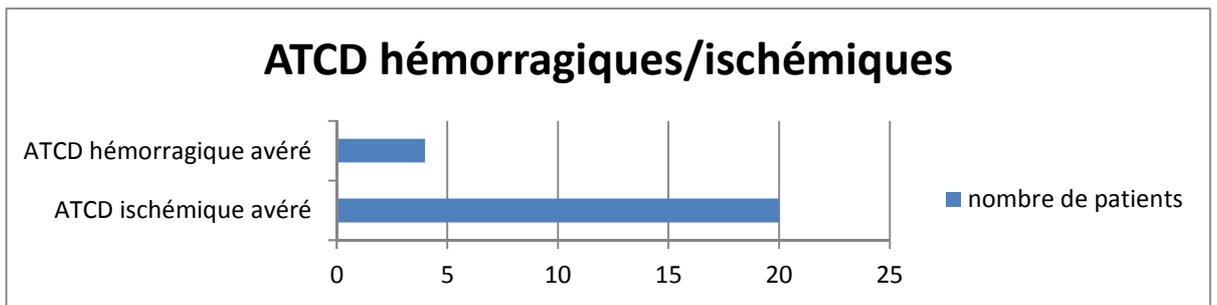


Figure 4 : Répartition des ATCD hémorragiques et ischémiques dans la population de l'étude

6.3% (n=4) ont eu un antécédent hémorragique avéré quel qu'il soit contre 31.7% (n=20) d'antécédent thrombotique ischémique comme le montre la figure 4.

15.6% (n=10) des patients présentent une démence. 12.5% (n=8) des patients ont une mobilité réduite.

Le score  $CHA_2DS_2-VASc$  a pu être calculé pour 64 des 66 patients, considérant qu'il y a une insuffisance cardiaque avérée uniquement lorsque le médecin la déclare dans les autres antécédents. La répartition des scores  $CHA_2DS_2-VASc$  est représentée figure 5.

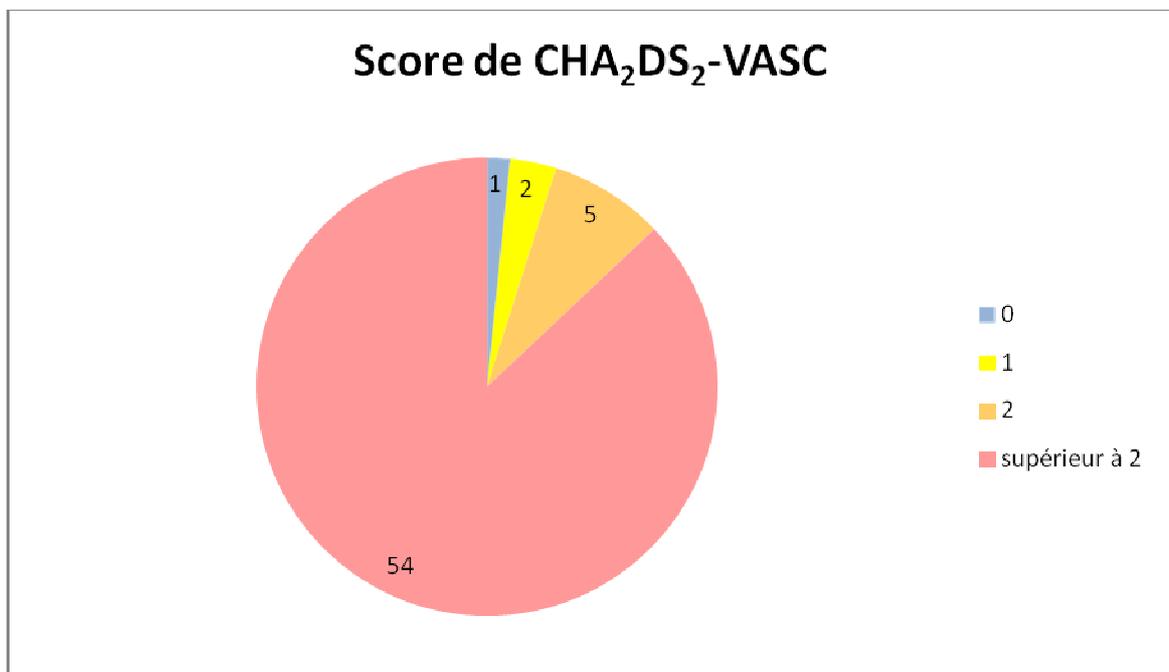


Figure 5 : Répartition des scores  $CHA_2DS_2-VASc$  calculés dans la population de notre étude

Le score HAS BLED n'a pu être calculé pour les patients car il nous manquait trop d'informations.

### V.3 Traitement AVK

L'instauration du traitement AVK se fait majoritairement par le cardiologue comme le montre la figure 6.

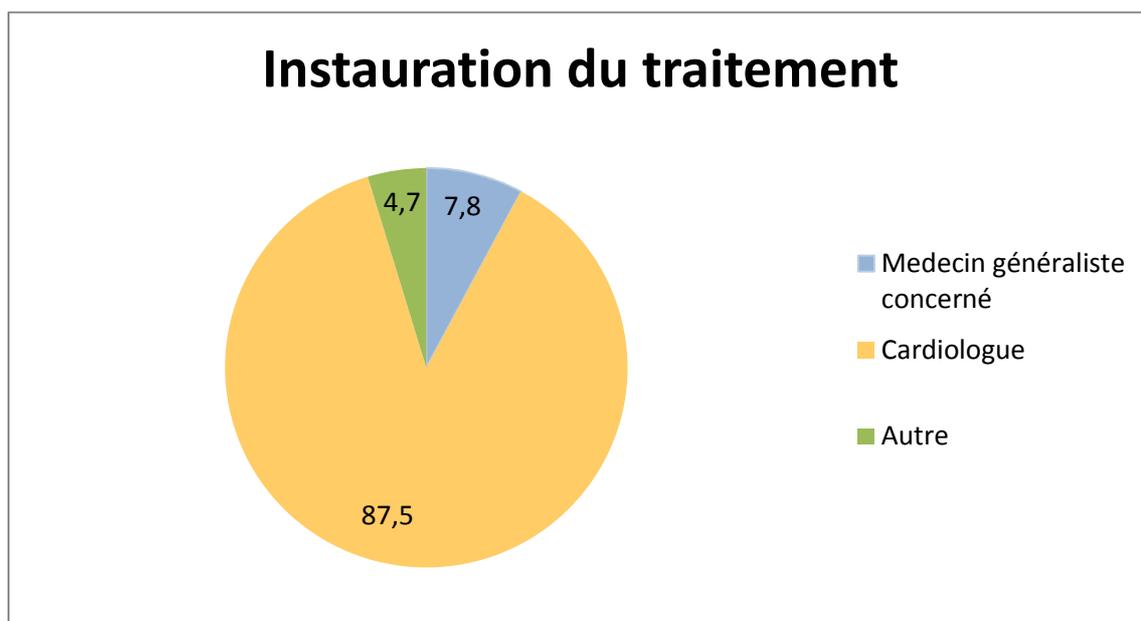


Figure 6 : Répartition des médecins initiateurs du traitement AVK

Dans 92.2% des cas, le traitement a été instauré par un autre médecin que le médecin ayant rempli le questionnaire.

Nous avons demandé au médecin si un courrier lui a été envoyé par le confrère spécialiste expliquant en détail les modalités du traitement anticoagulant, ce qui a été fait dans 66.1% des cas comme le montre la figure 7.

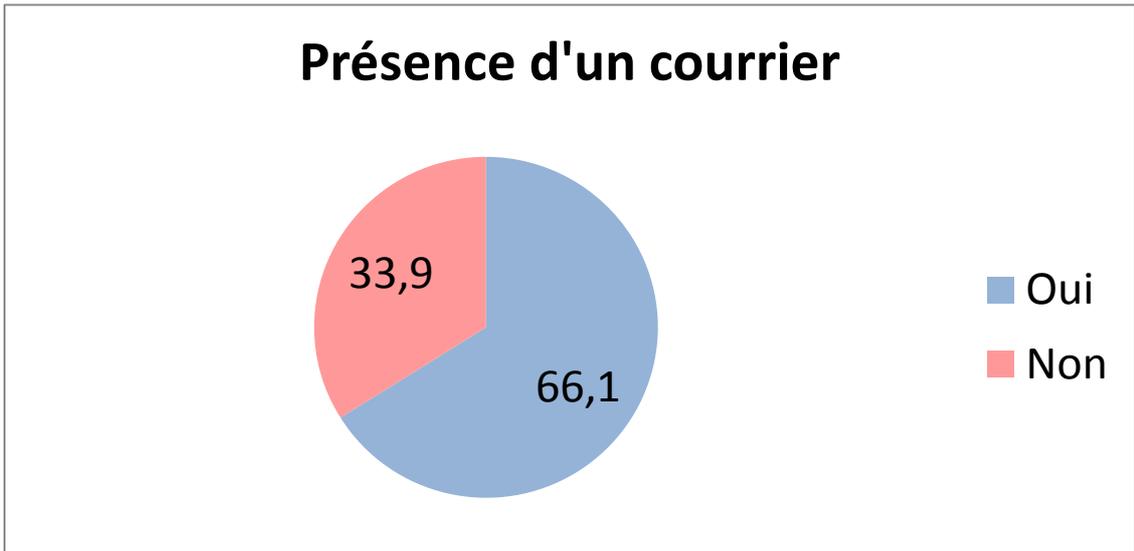


Figure 7 : Pourcentage de courrier envoyé par le médecin spécialiste initiateur du traitement AVK

On constate que la grande majorité des indications de traitement anticoagulant est l'ACFA (65.6% des patients), comme le résume la figure 8.

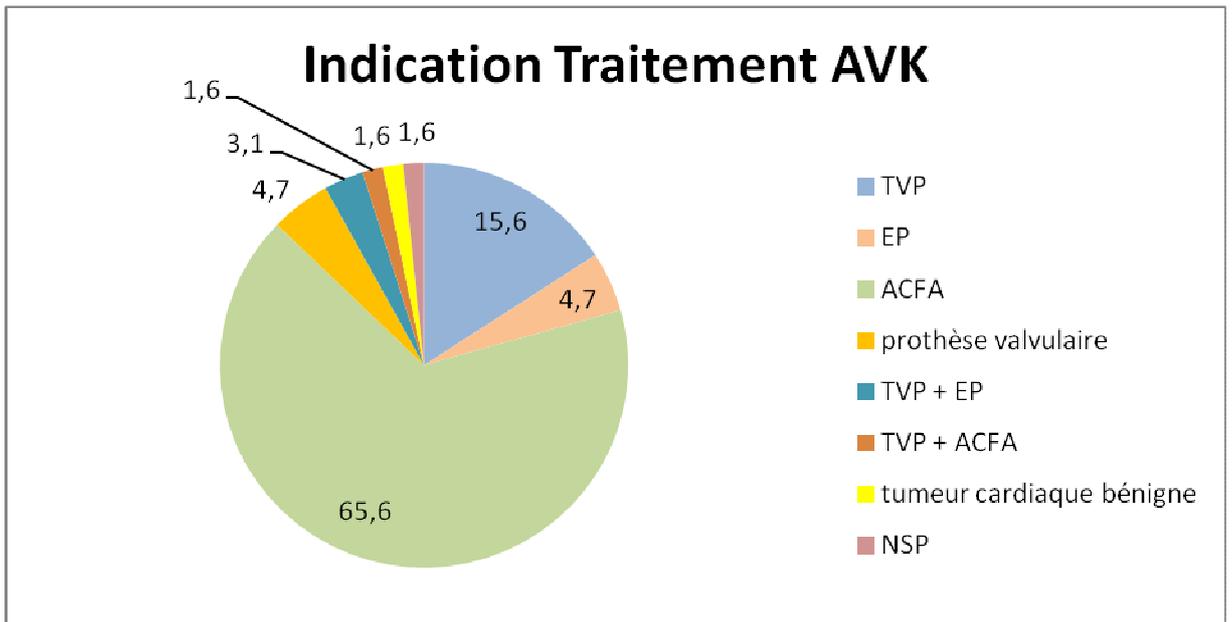


Figure 8 : Répartition des indications du traitement AVK chez l'ensemble des 64 patients.

Pour finir, on constate que la fluindione est l'anticoagulant le plus prescrit (figure 9).

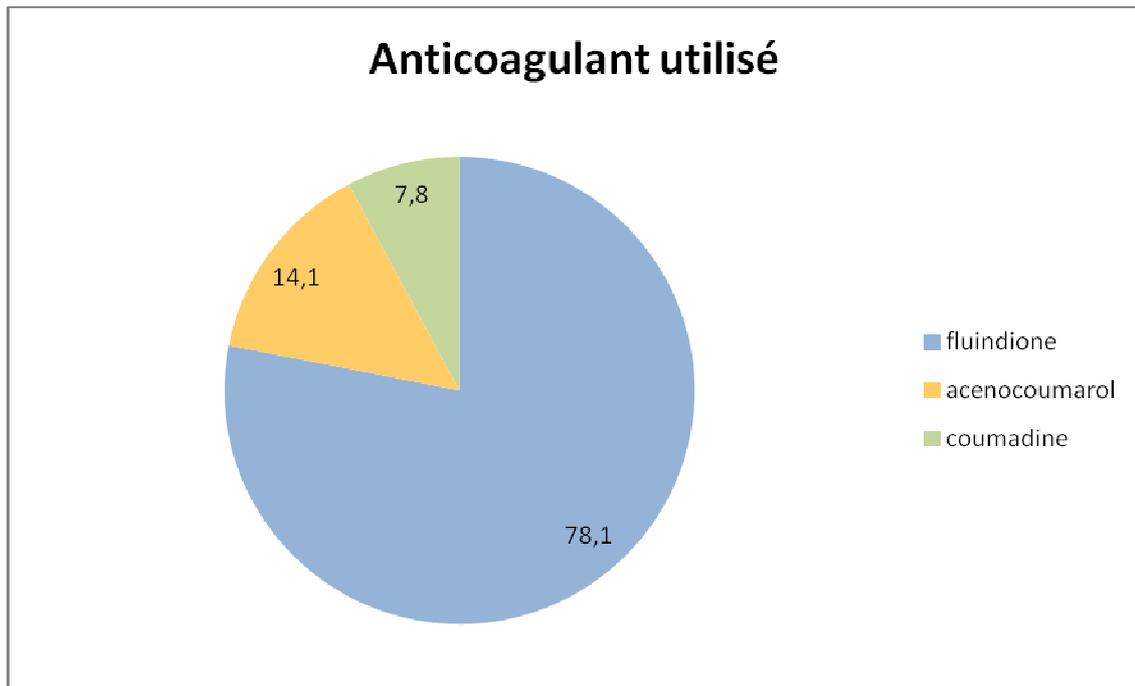


Figure 9 : Répartition de la prescription des AVK dans la population (n=64)

Il y a peu de changement de molécule d'anticoagulant en cours de traitement : 12.5% (n=8) ont changé de molécule pour des raisons diverses.

## V.4 Facteurs de déséquilibre concernant les prises en charges d'INR déséquilibrés liés au médecin

Parmi les 134 prises en charges recueillies, 56 concernaient des INR déséquilibrés.

### V.4.1 *Indication du traitement AVK*

La répartition des motifs d'initiation de traitement par anticoagulant pour les prises en charges d'INR déséquilibrés est récapitulée dans la figure 10.

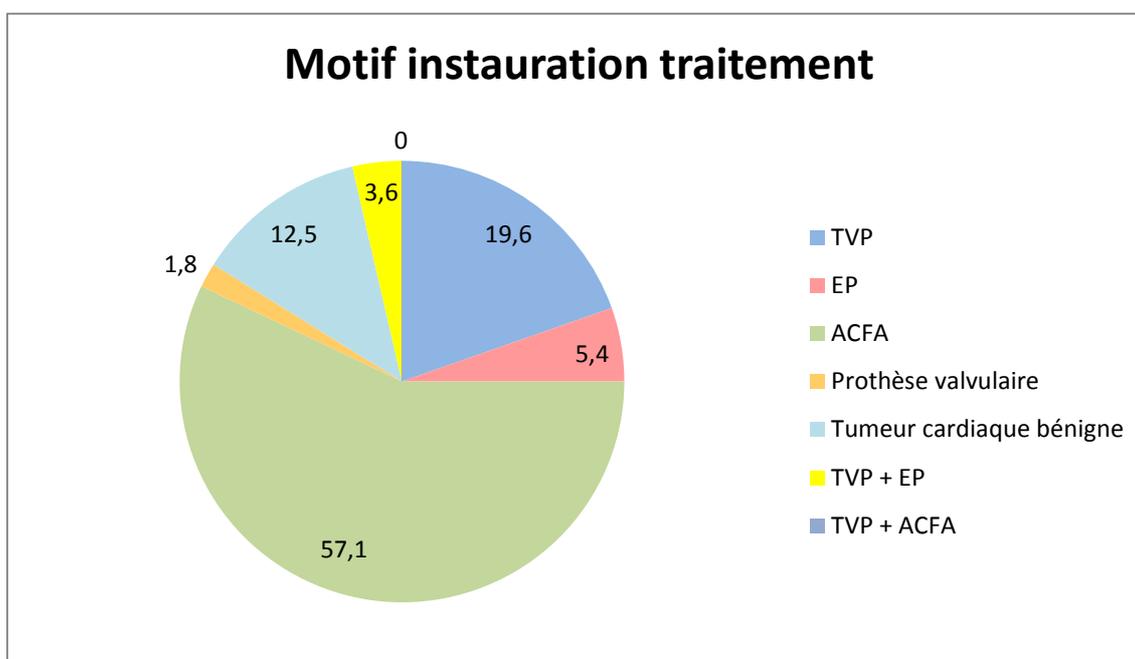


Figure 10 : Répartition des indications du traitement AVK chez les prises en charge aux INR déséquilibrés.

L'indication de traitement anticoagulant est correcte dans 73,1% (n=38) de ces prises en charge. En effet, dans les 26,9% incorrects, soit il n'y a pas d'indication théorique aux AVK (pas d'anticoagulant nécessaire dans les cas de tumeur cardiaque bénigne par exemple), soit la durée du traitement n'est pas adaptée : le traitement anticoagulant aurait du être stoppé depuis plusieurs mois voire années pour de nombreux patients.

Il est à noter que dans l'ensemble de la population (n=64), la zone INR cible est respectée, suivant les recommandations actuelles de l'ESC 2012, dans 92.1% (n=59). La durée globale du traitement anticoagulant est respectée dans 79.6% des cas (n=51). Dans 21.4% des autres cas la durée nécessaire est surestimée.

#### *V.4.2 Rappel des RHD*

Le rappel des règles hygiéno-diététiques, que l'on a énumérées plus haut, se réalise dans 62,5% des cas (n= 35).

### V.4.3 Interaction médicamenteuse

La prescription de médicaments pouvant influencer l'INR se répartit comme le montre la figure

11.

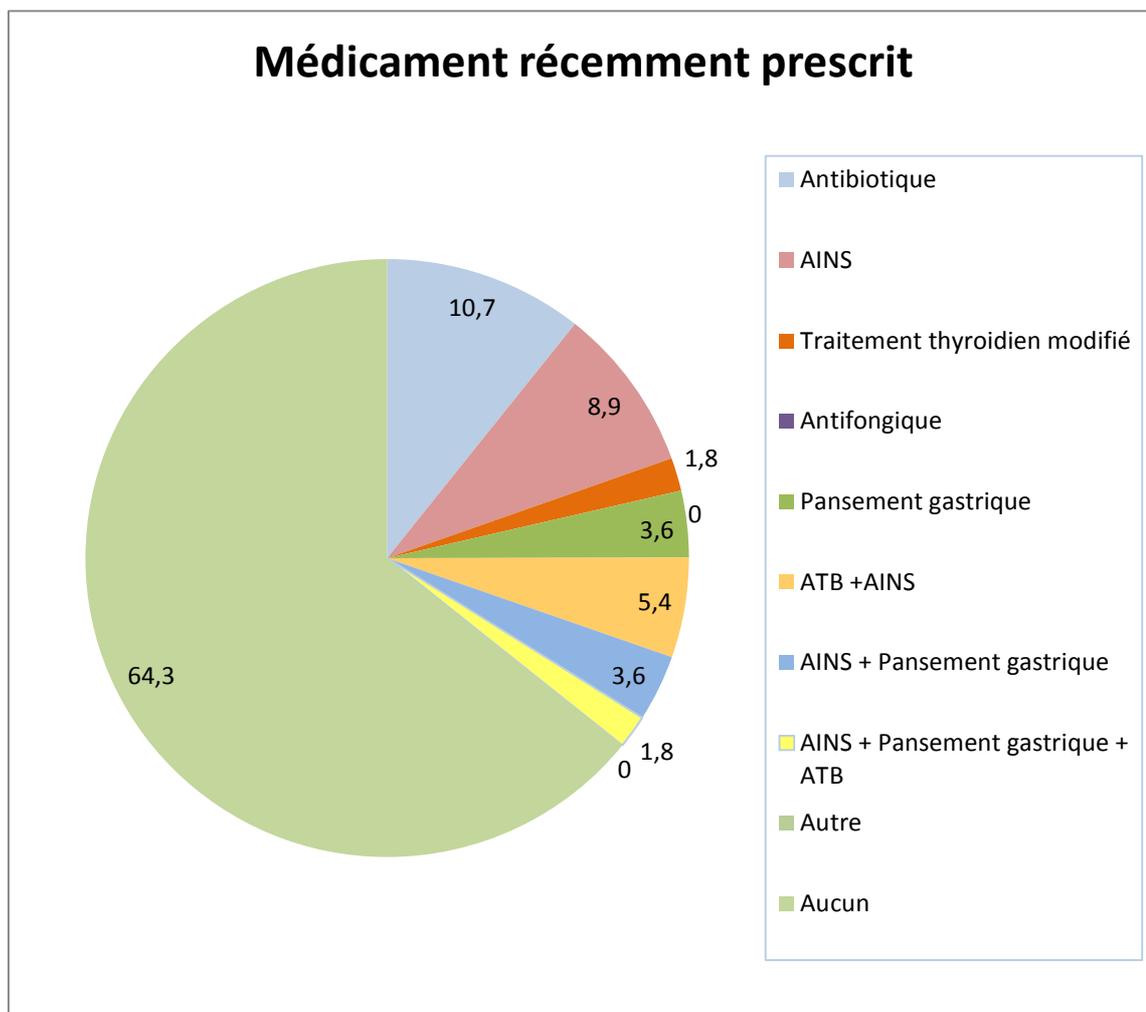


Figure 11 : Répartition des médicaments prescrits par le médecin pouvant interagir avec les AVK

### V.4.4 Intervenant réalisant l'adaptation du traitement joint le jour même

Le médecin a pu joindre dans 90,9% des cas (n=50) le patient le jour-même où il a reçu le résultat de l'INR déséquilibré. Dans 5 cas, le patient n'a pas répondu au médecin, et dans 1 cas le médecin ne lui a pas téléphoné sans préciser pourquoi.

#### *V.4.5 Estimation de la durée restante de traitement*

La connaissance de la durée de traitement restante par le médecin est correcte dans 69.6% des cas (n=39). Tous les autres cas sont une surestimation de la durée d'anticoagulation nécessaire.

#### *V.4.6 Adaptation posologique du traitement AVK*

L'adaptation posologique de l'anticoagulant se fait correctement dans 98.2% des cas (n=54). L'arrêt nécessaire de l'anticoagulant (si INR supérieur ou égal à 4) pendant 1 jour a été respecté dans 91.1% des prises en charge (n=51). Une prise en charge médicamenteuse adaptée à l'INR prenant en compte ces 2 facteurs est correcte dans 89.3% des cas (n=50).

Par ailleurs, le dosage de l'anticoagulant n'est pas identique d'un jour à l'autre dans 19.6% des cas (n=11) au moment du dosage de l'INR et peut donc être considéré comme complexe et difficile à reproduire.

#### *V.4.7 Possession par le patient d'un moyen pour réaliser le contrôle INR suivant*

On constate que dans 78.2% des cas (n=43), le patient dispose des moyens nécessaires pour réaliser son prochain contrôle INR. Les ordonnances prescrites par le médecin sont systématiquement renouvelables (100%).

#### *V.4.8 Délai entre le résultat du jour et le prochain contrôle INR*

Dans le cas d'un INR déséquilibré, le prochain contrôle doit se faire au minimum 2 jours après la modification thérapeutique effective, et au maximum 4 jours après. Cette règle est respectée dans seulement 32.7% des cas (n=18). La médiane du nombre de jours entre la modification thérapeutique et le prochain INR de contrôle est de 7 jours [4 – 10].

#### V.4.9 Traçabilité du résultat et de l'adaptation posologique

Le médecin fait dans 43.6% des cas (n=24) une ordonnance pour établir de manière claire le changement de posologie réalisé. Dans les 32 autres cas, il y a une traçabilité répartie comme le montre la figure 12.

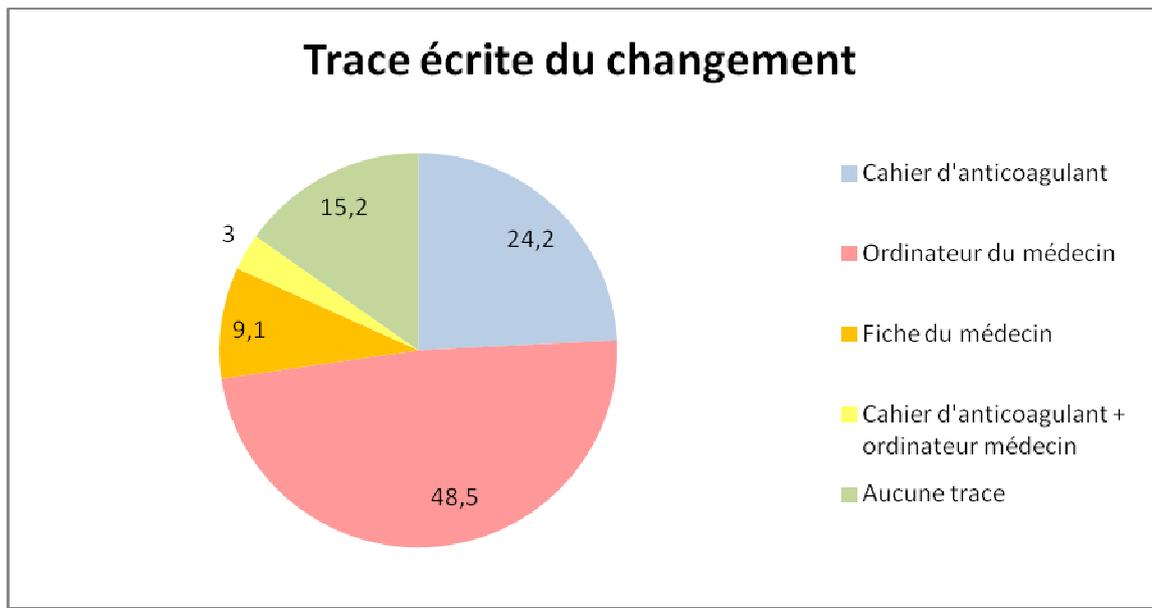


Figure 12 : répartition des moyens utilisés par le médecin pour la traçabilité.

Cela revient au final à une traçabilité correcte du résultat de l'INR ainsi que du changement de posologie de 91.1% (n=51).

#### V.4.10 Recherche de complications par le médecin

Une complication a été recherchée dans 60.7% des cas (n=34). 9 prises en charge (16.0%) ont abouti à la découverte d'une complication, toutes les complications étant hémorragiques.

On constate que les médecins ont recherché des complications dans 57,1% (n=16) des prises en charge avec INR élevé contre 39,3%(n=11) dans le cas de prise en charge d'INR bas mais sans différence significative (p = 0.181).

#### V.4.11 Prise en charge globale correcte par le médecin généraliste

En se basant sur ces 9 facteurs de déséquilibre identifiés comme liés au médecin (zone thérapeutique respectée, durée du traitement respectée, l'adaptation posologique globale, moyen pour le patient de réaliser son INR, durée prévue pour le prochain contrôle, complication recherchée, patient ou intervenant joint le jour de réception du résultat, le rappel des RHD, l'existence d'une traçabilité de l'adaptation posologique), au total 14,3% de prises en charge ponctuelles correctes effectuées par le médecin mais le score moyen est de 7.05 (+/-1.52) sur 9. La répartition de ces scores est résumée dans la figure 13.

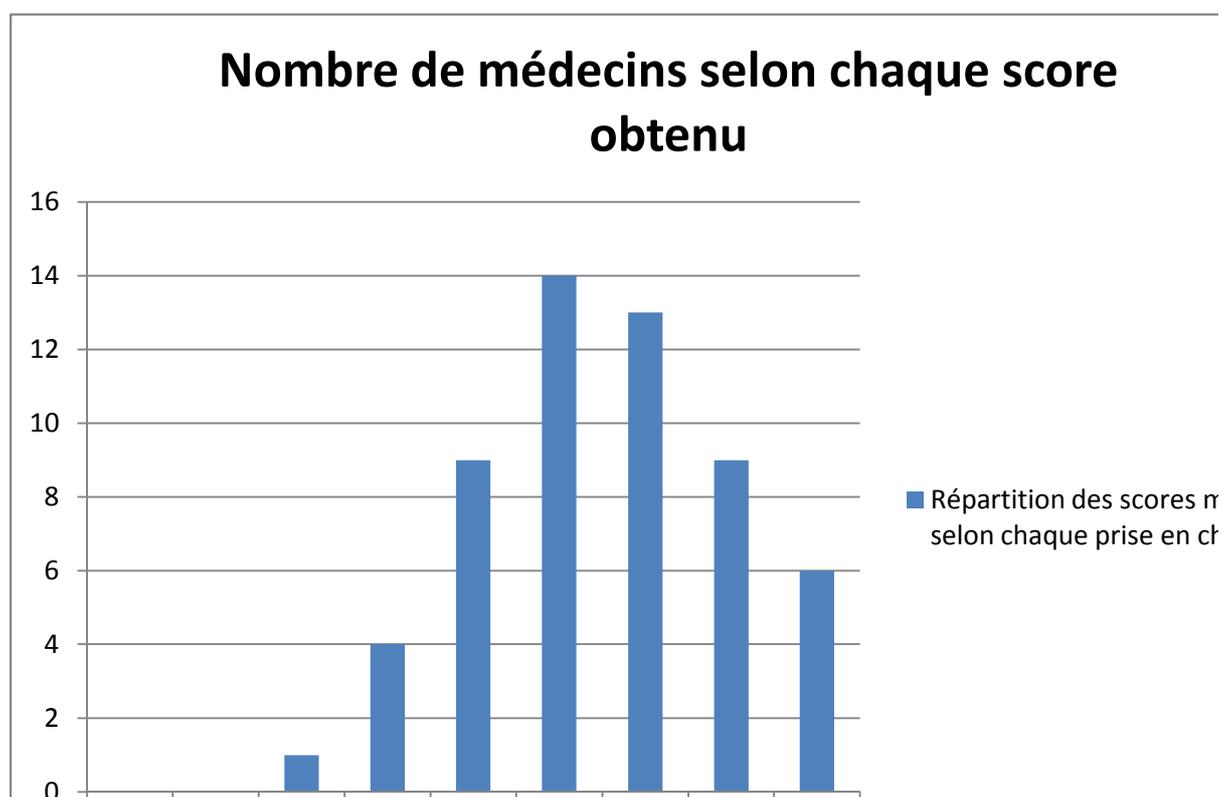


Figure 13 : Nombre de médecins en fonction du score moyen obtenu.

La figure 14 met en valeur quels facteurs sur lesquels la prise en charge fait le plus défaut.

## Pourcentage de point de contrôle correctement effectué

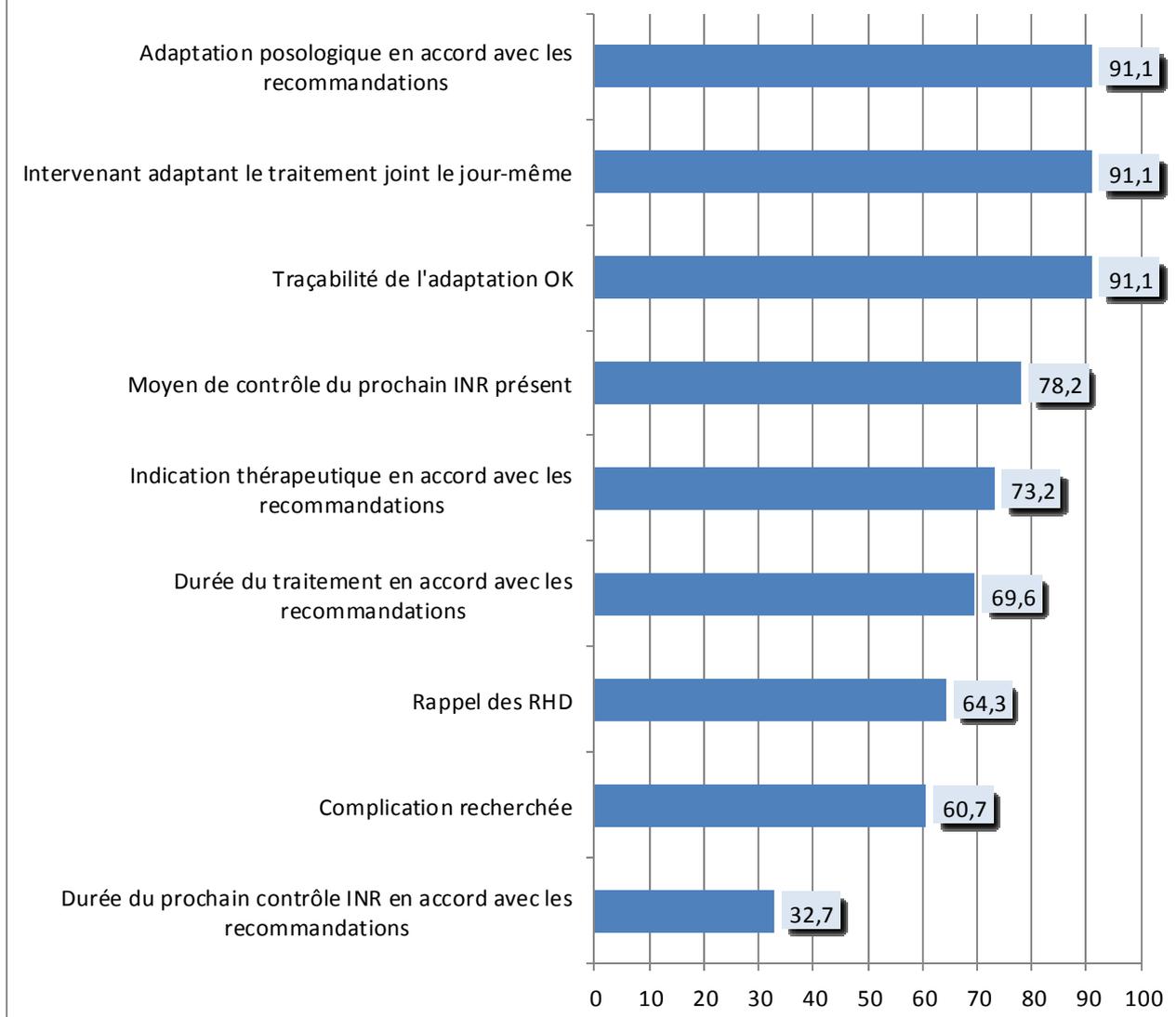


Figure 14 : Pourcentage de prise en charge correcte pour chaque facteur identifié.

## V.5 Facteurs indirectement liés au medecin traitant lors de prises en charges a inr disequilibres

### V.5.1 *Modalité d'entretien avec le patient*

Les différents entretiens avec le patient se répartissent selon la figure 15.

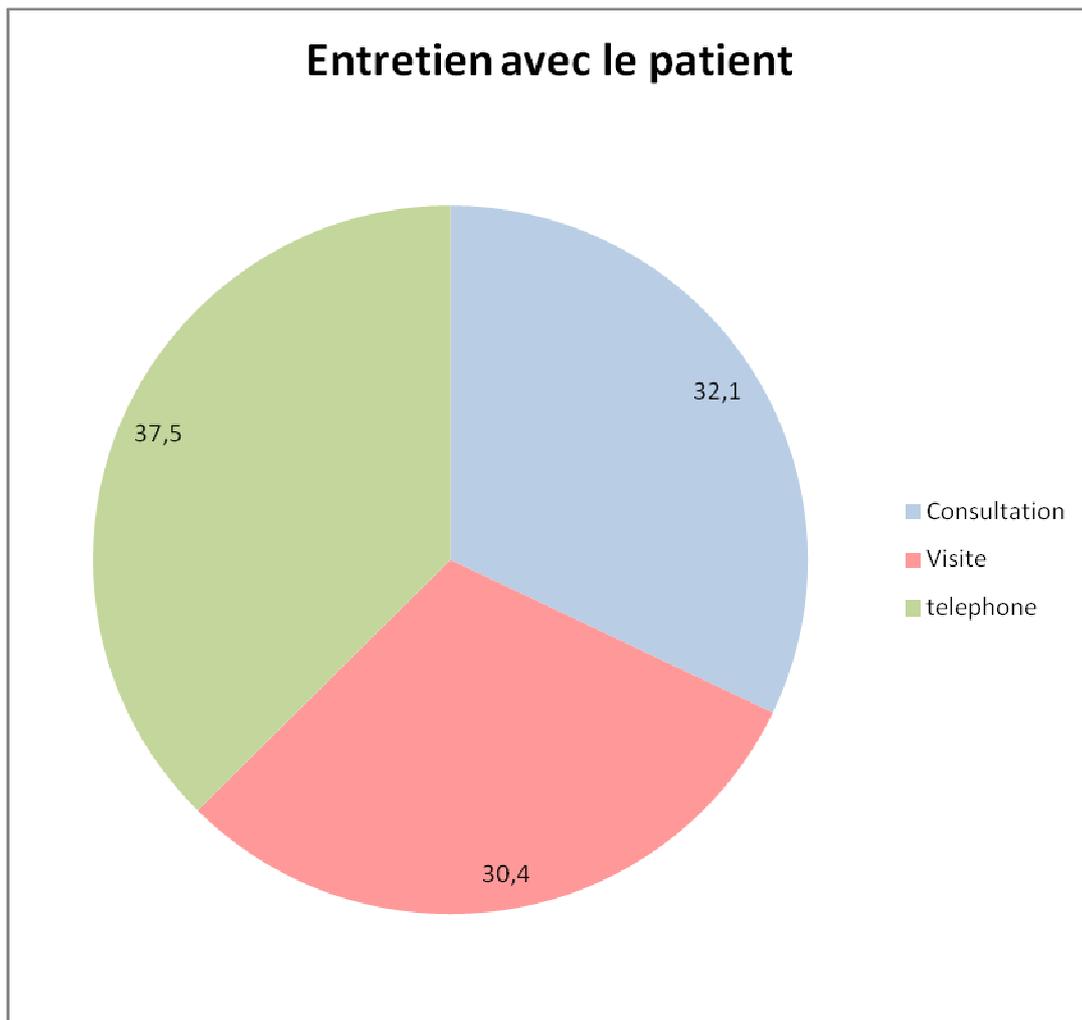


Figure 15 : répartition des modes d'entretien entre médecin et patient

### *V.5.2 Identification des intervenants appliquant la modification du traitement AVK*

Dans 69.6% des prises en charge (n=39), le médecin estime que le patient est apte à comprendre le traitement ainsi que ses modifications éventuelles.

Au cas où le patient n'est pas apte à comprendre le traitement, l'interlocuteur identifié pour appliquer les changements de traitement sont dans 88,2% des cas (n=15) l'IDE et dans 11,8%(n=2) la famille.

### V.5.3 Identification du médecin responsable de la modification du traitement par AVK

On constate que le traitement n'est pas adapté tout le temps par le même intervenant : dans 42,9% des cas (n=24), le médecin traitant n'est pas le seul médecin intervenant.

Dans ce cas de figure, les autres intervenants se répartissent suivant la figure 16.

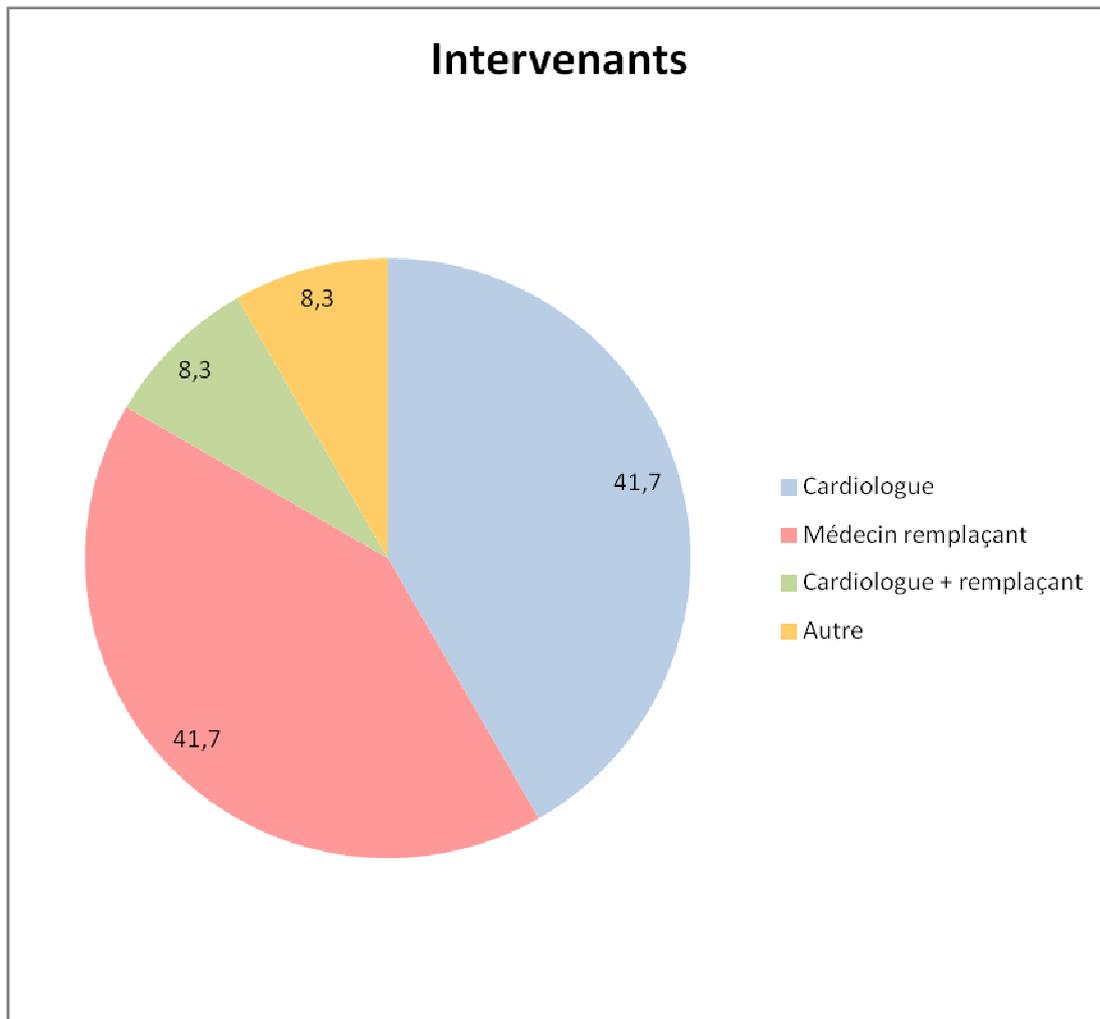


Figure 16 : répartition des médecins intervenants autre que le médecin généraliste référent

#### V.5.4 Automédication par le patient.

Selon les médecins, il y a très peu d'automédication par les patients. Ceux susceptibles de s'auto-médiquer utilisent les médicaments selon la répartition de la figure 17.

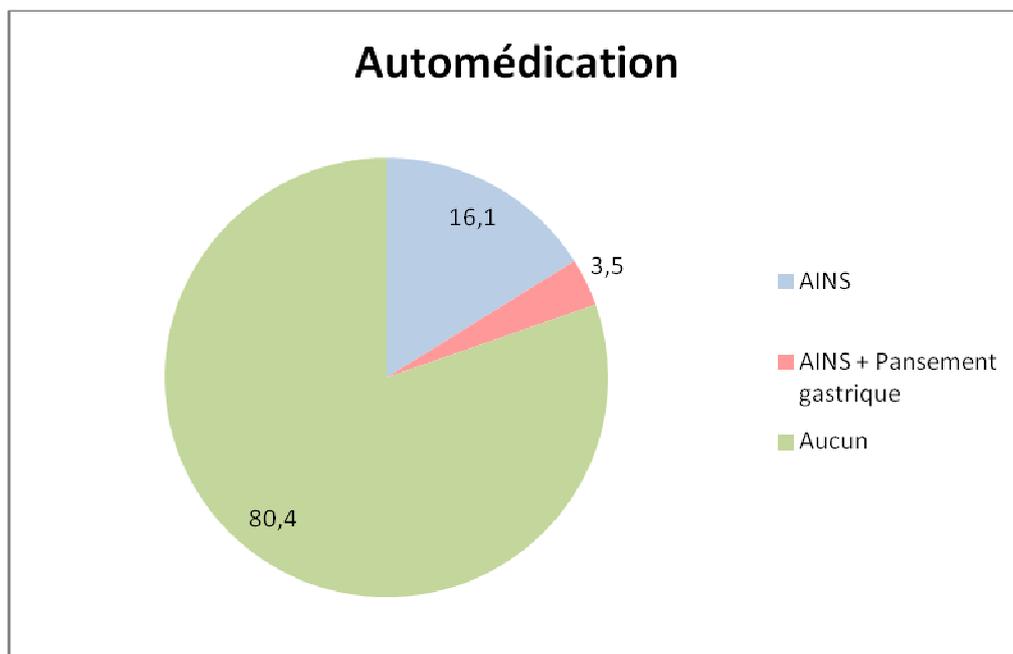


Figure 17 : Médicaments retrouvés dans l'automédication par les patients.

### V.5.5 Observance du traitement

On constate que la préparation du médicament dans le pilulier met en jeu différents intervenants (figure18)

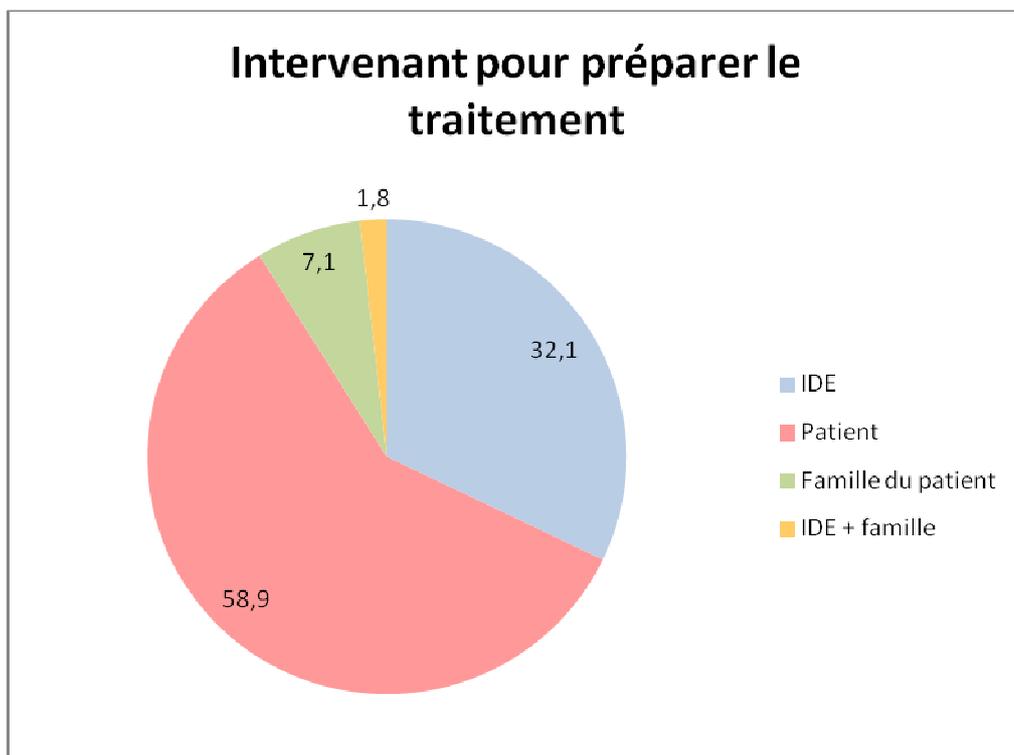


Figure 18 : répartition des acteurs préparant le pilulier du patient.

D'après les questionnaires, l'anticoagulant est systématiquement donné le soir à heure fixe (n=56 soit 100%).

L'intervenant qui applique le changement de posologie varie suivant la figure 19.

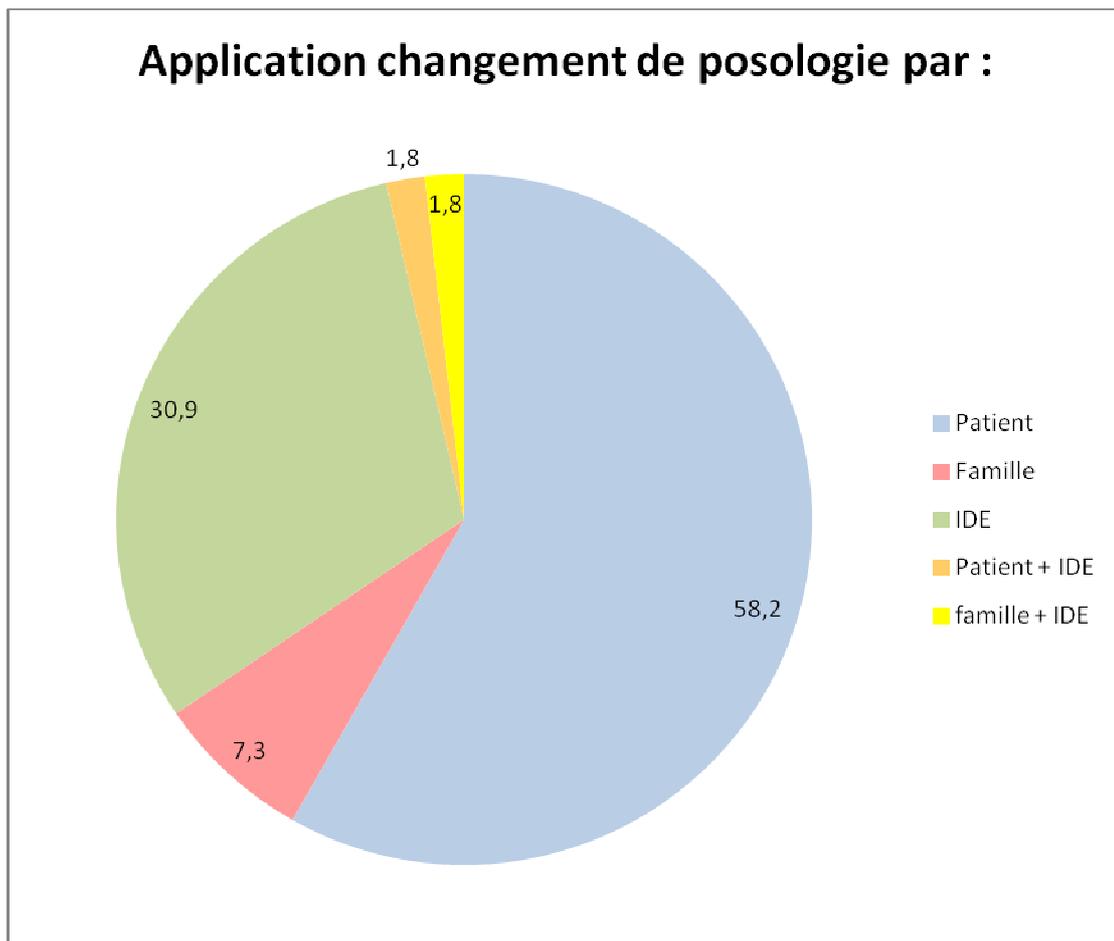


Figure 19 : Intervenant réalisant le changement de posologie du traitement AVK

### V.5.6 *Auto-adaptation du traitement AVK*

Dans les prises en charges d'INR déséquilibrés, il existe une auto adaptation de 23.2% (n=13) par le patient ou l'IDE, le plus souvent par le patient (19.6% des prises en charge soit n=11), beaucoup moins par les IDE (5.9% des prises en charge soit n=3).

### V.5.7 *Modalité de réalisation du prélèvement biologique.*

Le prélèvement se réalise dans 48.2% des cas (n=27) au domicile, le reste se faisant au laboratoire. Ils se réalisent dans tous les cas (n=56) le matin.

### V.5.8 Modalités permettant au médecin d'être mis au courant du résultat biologique

Le médecin peut être prévenu de plusieurs manières différentes : laboratoire, patient, IDE (figure 20).

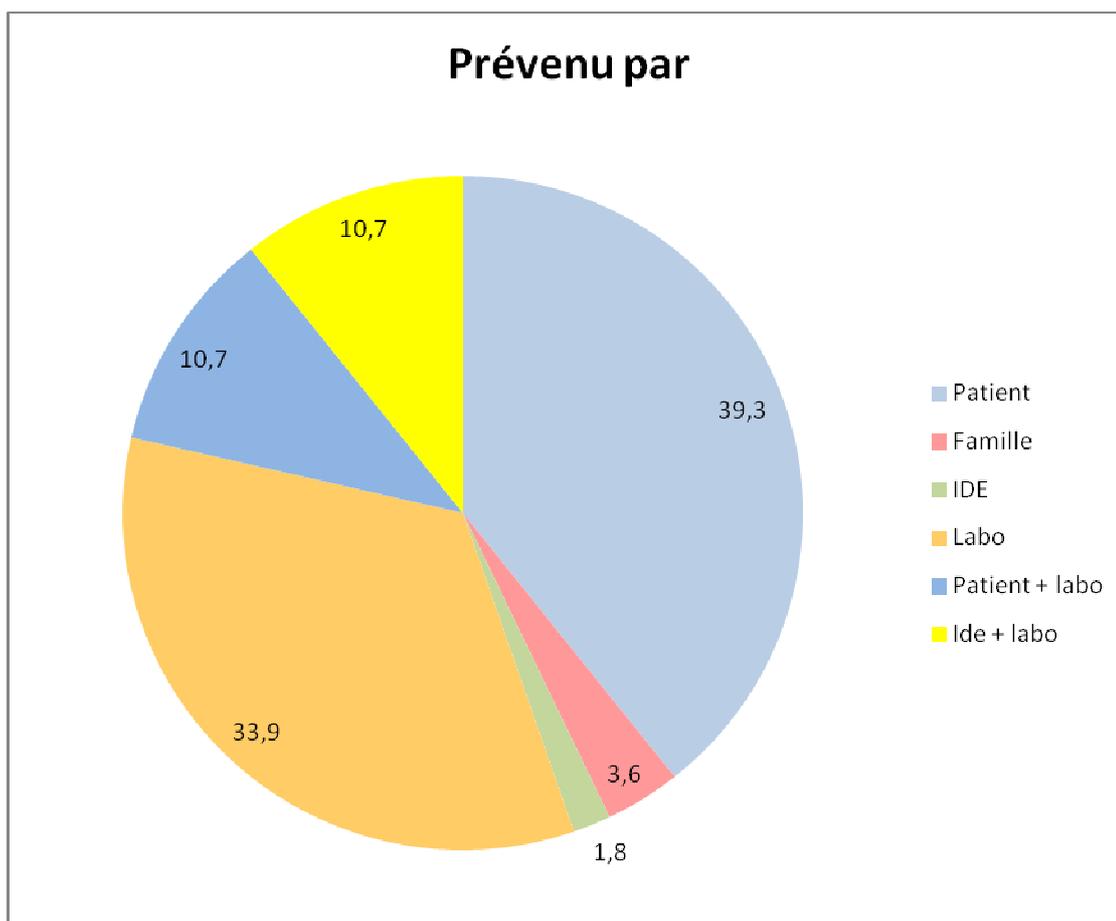


Figure 20 : répartition des modes de transmission du résultat biologique au médecin

Le laboratoire prévient dans 59.4% des cas (n=19) par fax, dans 21.9% des cas (n=7) par mail, et dans 18.8% des cas (n=6) par téléphone.

Le médecin est prévenu dans seulement 51.8% des cas le jour-même (n=29). Pour les autres cas, il existe un retard médian de 1 [1 – 3] jour.

## V.6 Comparaison milieu urbain/semi-rural sur les facteurs influençant un déséquilibre de l'INR

### V.6.1 *Analyse de la population*

On compte 25 patients issus du milieu semi-rural contre 39 patients issus du milieu urbain.

La moyenne d'âge en ville de la population est de 78.37 contre 79.08 en milieu semi-rural ( $p=0.797$ ).

Le médecin généraliste en milieu semi-rural instaure le traitement anticoagulant dans 20% des cas contre 0% en ville ( $p=0.015$ ), alors que le cardiologue instaure dans 94.9% des cas en ville contre 76% en milieu semi-rural ( $p=0.015$ ).

Le médecin généraliste reçoit un courrier de son confrère instaurateur du traitement dans 60% des cas en milieu semi-rural contre 69.2% en ville ( $p=0.478$ )

Concernant l'indication générale du traitement anticoagulant (durée du traitement et zone thérapeutique), elle suit les recommandations dans 100% des cas en milieu semi-rural contre 87,2% en milieu urbain ( $p=0.062$ ).

### V.6.2 *Analyse comparative de différents facteurs entre milieu urbain et semi-rural dans toutes les prises en charge (INR équilibré ou déséquilibré)*

On compte 41 prises en charge en milieu semi-rural contre 93 prises en charge en milieu urbain pour un total de 134 prises en charge.

### V.6.2.1 Le traitement AVK

Tout d'abord voyons la répartition des différents anticoagulants en fonction du milieu semi-rural ou urbain (tableau 6)

	<b>Milieu semi-rural</b>	<b>Milieu urbain</b>	
Fluindione	85.4%	79.6%	P=0.205
Acénocoumarol	7.3%	17.2%	P=0.205
Coumadine	7.3%	3.2%	P=0.205

Tableau 6 : répartition des anticoagulants en fonction du milieu de prescription

### V.6.2.2 Modalités permettant au médecin d'être mis au courant du résultat biologique

Les différences de modalité de réception du résultat INR par le médecin entre les 2 milieux est montrée dans le tableau 7.

	<b>Milieu semi-rural</b>	<b>Milieu urbain</b>	
Laboratoire	36.6%	41.8%	P=0.014
Patient	46.3%	26.4%	P=0.014
Famille	2.4%	9.9%	P=0.014
IDE	2.4%	0%	P=0.014
Labo + patient	2.4%	17.6%	P=0.014
Labo + IDE	9.8%	4.4%	P=0.014

Tableau 7 : Répartition des modalités de réception du résultat biologique par le médecin suivant le milieu dans lequel il exerce

Le résultat est transmis dans 39% des cas (n=16) le jour du prélèvement en milieu semi-rural contre 52.7% (n=49) en milieu urbain, mais sans différence significative (p=0.145).

Le patient est joint le jour-même dans 85,4% des cas en milieu semi-rural (n=35) contre 88,2% (n=82) en milieu urbain (p=0.653).

#### V.6.2.3 Recherche de complication

Des complications ont été recherchées dans 7.5% des prises en charge en milieu semi-rural (n=3) contre 30.1% en milieu urbain, et ce quel que soit l'INR (p=0.005).

### *V.6.3 Etude comparative des facteurs indépendants du médecin intervenant dans le déséquilibre de l'INR entre le milieu urbain et semi-rural*

On compte 14 prises en charge d'INR déséquilibré en milieu semi-rural contre 42 en milieu urbain.

#### V.6.3.1 Compréhension du traitement par le patient

Le patient est apte à comprendre le traitement selon le médecin dans 64.3% en milieu semi-rural (n=9) contre 71.4% en milieu urbain (n=30), la différence étant non significative (p=0.615)

#### V.6.3.2 Observance du traitement

L'observance au traitement (préparation du pilulier + délivrance du médicament) se fait par l'IDE seule dans 42.9% des cas en milieu semi-rural (n=6) contre 28.6% en milieu urbain (n=12) (p=0.504). En revanche, le patient se gère seul dans 57.1% des cas en milieu rural (n=8) contre 59.5% en milieu urbain (n=25) (p=0.205).

### V.6.3.3 Auto-adaptation du traitement AVK

Il existe une auto-adaptation de la posologie (IDE + patient) dans 21.4% des cas (n=3) en milieu semi-rural contre 23.8% en milieu urbain (n=10) (p=0.855). Le prélèvement se réalise dans 50% des cas à domicile en milieu semi-rural (n=6) contre 47.6% en milieu urbain (n=20) (p=0.877).

### V.6.3.4 Médecin intervenant dans l'adaptation posologique

En milieu semi-rural, le médecin généraliste référent n'est pas le seul médecin intervenant pour l'adaptation posologique dans 64.3% des cas (n=9) contre 35.7% en ville (n=15) (p=0.061).

### V.6.3.5 Modalité de réception par le médecin du résultat INR

Le médecin reçoit différemment le résultat de l'INR suivant son milieu (tableau 8).

	<b>Milieu semi-rural</b>	<b>Milieu urbain</b>	
Patient	57.1% (n=8)	33.3%(n=14)	P=0.005
Famille	0% (n=0)	4.8%(n=2)	P=0.005
Ide	7.1% (n=1)	0%(n=0)	P=0.005
Laboratoire	7.1%(n=1)	42.9%(n=18)	P=0.005
Patient + laboratoire	0%(n=0)	10.7%(n=6)	P=0.005
Ide + Laboratoire	28.6%(n=4)	10.7%(n=6)	P=0.005

Tableau 8 : Modalité de réception du résultat INR par le médecin traitant

La répartition des acteurs responsables de la réalisation technique de l'adaptation du traitement, est résumée dans le tableau 9.

	Milieu semi-rural	Milieu urbain	
Patient	57.1%	58.5%	P=0.311
Famille	0%	9.8%	P=0.311
IDE	35.7%	29.3%	P=0.311
Patient + IDE	7.1%	0%	P=0.311
Famille + IDE	0%	2.4%	P=0.311

Tableau 9 : Acteurs responsables de la réalisation du changement de traitement.

#### V.6.4 *Etude comparative des facteurs liés au médecin intervenant dans le déséquilibre de l'INR entre le milieu urbain et semi-rural*

##### V.6.4.1 Rappel des RHD

Le rappel des RHD se fait dans 50% des cas (n=7) en milieu semi-rural contre 66.7% (n=28) en milieu urbain, avec une différence non significative (p=0.265).

#### V.6.4.2 Intervenant réalisant l'adaptation du traitement joint le jour même

L'intervenant a pu être joint le jour-même dans 84,6% des cas (n=11) en milieu semi-rural contre 92,9% (n=39) en milieu urbain ( $p = 0.366$ ).

Dans le cas où l'intervenant n'a pu être joint le jour-même, le nombre de jours moyens pour le joindre est de 1 avec intervalle [1-2] en milieu semi-rural contre 1 avec intervalle [1-2] en milieu urbain, avec  $p = 0.433$ .

#### V.6.4.3 Adaptation posologique par le médecin

La prise en charge globale de l'adaptation posologique en suivant les recommandations est de 92,9% (n=13) en milieu semi-rural contre 88,1% en ville (n=37) ( $p = 0.618$ ).

#### V.6.4.4 Délai entre le résultat INR et la réalisation du prochain contrôle INR

La durée nécessaire au prochain contrôle INR suivant les recommandations (2 à 4 jours) n'est pas réalisée correctement dans 71.4% des cas en milieu semi-rural (n=10) contre 65,9% en ville (n=27) ( $p = 0.701$ ). Dans ce cas, la médiane du nombre de jours avant le prochain contrôle est de 8.5 jours en milieu semi-rural avec intervalle de [3-14] contre 7 jours [4-7] en ville ( $p = 0.227$ ).

#### V.6.4.5 Traçabilité de l'adaptation posologique et du résultat par le médecin

La traçabilité de l'adaptation posologique et du dosage de l'INR est de 71.4% (n=10) en milieu semi-rural contre 97.6% (n=41) en milieu urbain ( $p = 0.003$ ). Le patient dispose d'une ordonnance dans 64.3% (n=9) des cas pour pouvoir faire son prochain contrôle INR en milieu semi-rural contre 82.9% (n=34) en ville ( $p=0.145$ ).

#### V.6.4.6 Recherche de complications

La recherche de complications en milieu semi-rural ne se fait pas dans 64.3% (n=9) contre 31% (n=13) en milieu urbain ( $p=0.027$ ).

#### V.6.4.7 Prise en charge globale par le médecin

La prise en charge ponctuelle liée au médecin est entièrement correcte dans 7.1% des cas en milieu semi-rural (n=1) contre 16.7% (n=7) en ville ( $p=0.378$ ).

## VI. Discussion

Les complications liées à une mauvaise prise en charge des AVK sont responsables d'une importante morbi-mortalité. Les AVK représentent en France la 1<sup>ère</sup> cause d'hospitalisation pour effets indésirables liés à un médicament[23-24]. La prise en charge des AVK est très complexe. Les facteurs responsables du déséquilibre des AVK font intervenir plusieurs acteurs : un voire plusieurs médecins, le patient ou son entourage, le pharmacien et le laboratoire.

Les facteurs de déséquilibre du traitement par AVK sont déjà bien identifiés [3, 5], mais la part de responsabilité de chacun dans le déséquilibre d'un traitement AVK est encore mal connue. Notre travail prospectif permet de retrouver quels sont les facteurs non respectés et responsables du déséquilibre, et de déterminer l'importance du non respect de chacun de ces facteurs.

## VI.1 Généralités

### *VI.1.1 Caractéristiques des médecins concernés par l'étude*

Dans notre étude, 16 médecins ont participé. L'âge moyen est de 51.6 ans. La proportion d'hommes est de 62.5%. Cet échantillon est comparable aux données transmises par le conseil national de l'ordre des médecins qui indique un âge moyen de 51.5 ans pour les médecins généralistes et une proportion de 58% d'hommes au niveau national (données issues de l'Atlas National de 2013) [26]. 68.8% des médecins sont issus du milieu urbain dans notre étude. Notre échantillon médical est donc représentatif.

### *VI.1.2 Caractéristiques de la population*

Plusieurs caractéristiques de notre population sont comparables à celles déjà connues dans d'autres population de patients sous AVK : âge avancé, une prédominance masculine modérée, la prescription préférentielle de fluindione et très minoritaire de la warfarine. La population de l'étude de l'ANSM de 2012 est tout à fait comparable : l'âge moyen dans l'étude de l'ANSM [1] était de 72.5 ans contre 78.6 ans dans notre étude. 51.7% étaient des hommes pour l'ANSM contre 54.7% dans notre étude. L'âge moyen était de 67.3 ans en 2003 dans l'enquête de l'AFSSAPS [27] avec 61.2% d'hommes concernés. Cette différence peut s'expliquer par le vieillissement de la population en 10 ans. On peut donc considérer notre population comme représentative d'une population sous anticoagulant.

La sous-utilisation de la warfarine peut être déjà identifiée comme un premier facteur de risque de déséquilibre de l'AVK. Il s'agit pourtant de l'anticoagulant de référence en cas d'instauration de traitement anticoagulant, de par sa maniabilité et sa demi-vie plus longue que celle des 2 autres molécules [16]. Dans l'étude de l'ANSM de 2012 [1], la fluindione est consommée dans 81.4% contre 78.1% dans notre étude.

En Auvergne, en 2003 [3], pourtant le pourcentage de fluindione est plus faible (52%). Dans l'étude de l'assurance maladie de l'Aquitaine réalisée en 2003 [28], ce pourcentage est de 90%.

On constate que la majorité des traitements anticoagulants ne sont pas instaurés par le médecin traitant mais par le médecin spécialiste (cardiologue) dans 92.2% des cas. Cela ne facilite pas la réévaluation de l'indication ou de la durée du traitement. Ce chiffre était de 81.4% dans l'étude d'Auvergne de 2003 [3] et est assez comparable.

En effet, le médecin généraliste est le médecin prescripteur de l'anticoagulant mais ne sait pas forcément dans quelles conditions et pourquoi ce traitement a été instauré, d'autant que seulement 66.1% des médecins généralistes déclarent avoir reçu un courrier du confrère instaurateur du traitement AVK expliquant les modalités de ce traitement. Ils ne sont donc pas forcément au courant de la zone thérapeutique à respecter ainsi que de la durée de traitement préconisée. Ceci peut expliquer un pourcentage non négligeable d'indications de traitement par excès. Notre étude va dans ce sens, tout comme celle du Dr Ruivard [3] dont les chiffres sont similaires. Près de 25% des patients ne devraient plus être sous traitement anticoagulant contre 31.7% dans notre étude. Une meilleure communication entre médecin spécialiste initiateur, et médecin généraliste, prescripteur mais surtout réévaluateur du traitement, devrait être entreprise.

## VI.2 Facteurs de prise en charge dépendant directement du médecin

Notre objectif principal était de quantifier l'importance des facteurs responsable du déséquilibre. Parmi les neuf facteurs identifiés grâce aux études de RMM en 2010 [4] et 2011 [25], ainsi que dans l'étude Ruivard [3], nous avons pu voir que ceux pour lesquels la prise en charge faisait le plus défaut étaient :

- la durée prévue pour le prochain contrôle INR (seulement 32.7% de prises en charge adaptées),
- la recherche de complications (seulement 60.7% de cas où le médecin recherche une complication hémorragique ou thrombotique)
- le rappel des règles hygiéno-diététiques (seulement 64.3% de rappel des RHD)
- la durée prévue de traitement (seulement 69.6% de durées de traitement AVK adaptées)
- et une cible INR en accord avec les recommandations (seulement 73.2% de cibles INR correctement choisies).

Le plus gros point noir dans notre étude de la prise en charge du médecin traitant est la programmation du prochain contrôle INR en fonction du précédent. Il est préconisé dans les recommandations de l'ESC, ainsi que dans les recommandations de l'HAS [18], de réaliser un contrôle dans les 2 à 4 jours après modification de la dose de l'anticoagulant. Or on constate que cette règle est respectée dans seulement 32.7% des cas d'INR déséquilibrés de notre étude et que la médiane se situe aux environs de 7 jours. Cela signifie que pendant 3 jours, le patient peut-être exposé à un sous-dosage ou à un surdosage en AVK.

Ce chiffre est nettement plus élevé que dans l'étude de Ruivard [3] qui montrait que les médecins suivaient les règles dans 86% des cas. L'étude de l'AFSSAPS de 2003 [27] montre également que ce délai est de plus de 6 jours dans 50% des cas et supérieur à 9 jours dans 25% des cas. Cela correspond plus aux chiffres de notre étude. Lors de l'étude ISAM [5], le délai moyen entre 2 INR est de 31 jours mais prend en compte tous les INR, équilibrés ou non. Cela explique probablement la différence trouvée. Les RMM de 2010 [4] et 2011 [25] ont clairement montré que ce délai n'était respecté que de façon nettement insuffisante. Cependant, les raisons de la longueur excessive de ce délai étaient plus liées aux patients qu'aux médecins selon ces études. Nous constatons également, comme l'ensemble de ces études, l'insuffisance de suivi sur ce point. Des raisons logistiques peuvent expliquer ce délai important : un patient peut ne pas réaliser le contrôle en temps et en heure voulus, ou bien, pour des raisons de transport, peut se trouver dans l'impossibilité de réaliser le prélèvement le jour convenu.

Le second point noir de la prise en charge est un défaut de recherche de complications thrombotiques ou hémorragiques. Seulement 60.7% des prises en charge ont été associées à une recherche de complication. 9 complications ont été trouvées, elles étaient toutes de nature hémorragique non fatale, soit 16% des prises en charge. Une seule a abouti à une hospitalisation pour syndrome hémorragique, soit 1.8% des prises en charge d'INR déséquilibré. Cela signifie que la recherche de complications n'est pas systématique. Donc le médecin peut négliger la survenue de complications, qui ne sont pas forcément signalées par le patient même symptomatiques. 8% des patients de l'étude Ruivard [3] ont présenté un épisode hémorragique contre 16% dans la nôtre étude. 2.3% des patients ont été hospitalisés pour syndrome hémorragique dans l'étude Ruivard [3] contre 1.8% dans la nôtre, ce qui est assez similaire. Dans notre cohorte, la présence d'un INR élevé semble plus faire rechercher une complication par le médecin traitant que la présence d'un INR bas (59,1% contre 39,3%, mais sans significativité ( $p=0.181$ )). Il est possible que les complications hémorragiques semblent plus attirer l'attention que les complications thrombotiques.

Le 3<sup>ème</sup> point sur lequel la prise en charge fait le plus défaut est une mauvaise connaissance de la durée exacte du traitement AVK. Dans seulement 69.6% des cas, les médecins ont une connaissance correcte et adaptée en fonction de la pathologie et des recommandations. Ce qui implique que dans 31.4% des prises en charge, le patient ne devrait même pas être sous anticoagulant et est donc exposé inutilement à un risque hémorragique lié aux AVK. Ce chiffre est proche de celui trouvé dans l'étude de Ruivard [3] qui met en évidence que 25% des patients ne devraient plus être sous anticoagulant. Cela est peut-être lié au fait que le médecin traitant n'est souvent pas le médecin initiateur du traitement. En effet dans notre étude, il n'est l'instigateur du traitement anticoagulant que dans 7.8% des cas. Dans le cas contraire, le spécialiste lui adresse un courrier dans 66% des cas. Ce déficit de communication doit contribuer à ce chiffre élevé de prises en charge inadéquates. En revanche, l'adaptation posologique globale (adaptation de la dose, saut d'une prise si nécessaire) par le médecin traitant est presque parfaite dans notre étude lorsqu'un INR est déséquilibré (98,2% de bonnes prises en charge).

Le 4<sup>ème</sup> point qui fait le plus défaut est le choix de la cible INR. Dans notre étude, seulement 73.2% des prises en charge ciblaient un INR correct. En effet, 26.8% des cibles étaient trop élevées ce qui exposait le patient à un surrisque hémorragique inutile.

Ensuite, le rappel des RHD ne se fait que dans 62,5% des cas ce qui est insuffisant et correspond au résultat retrouvé dans l'enquête ISAM [5] où les médecins déclarent avoir donné dans 50% des cas les RHD aux patients. Les patients auraient selon eux reçu dans 66% des cas un rappel de ces RHD de manière récurrente. Selon l'AFSSAPS [27], 60.5% des patients connaissent les règles diététiques à respecter(notamment celles concernant le chou), ce qu'on peut rapprocher de notre résultat. Remettre systématiquement au patient une fiche RHD déjà existante [29] lorsque celui-ci a un INR déséquilibré pourrait être une solution.

On constate ensuite que dans 64% des cas, selon le médecin, aucun des médicaments qu'il a prescrit n'interagit avec l'anticoagulant. Dans les 36% des cas où les médicaments prescrits peuvent interagir avec les anticoagulants, les plus fréquemment prescrits sont les antibiotiques et les AINS. Il faudrait donc réévaluer l'utilisation des AINS notamment, d'autant plus que la moyenne d'âge de la population est de 78 ans, ce qui est en soit un facteur de risque hémorragique supplémentaire avec l'utilisation des AINS. L'étude de Siguret [17] retrouve plutôt une prédominance de prescription d'antibiotiques comme médicament interagissant avec les AVK.

Dès que le médecin a à sa disposition le résultat du dosage de l'INR, il s'applique dans la grande majorité des cas (87.3%) à contacter l'intervenant responsable de l'adaptation posologique pour éviter tout retard supplémentaire de prise en charge. Lorsqu'il n'a pas contacté l'intervenant (12.7% des cas), c'est parce que celui-ci ne répondait pas au médecin. Notre étude montre donc qu'en général le médecin a tout fait pour contacter l'intervenant afin d'adapter la posologie lorsque c'était nécessaire. La traçabilité du résultat de l'INR ainsi que du changement posologique est correctement réalisée dans 91,1% des cas, ce qui montre que les médecins inscrivent bien, que ce soit sur fiche, dans l'ordinateur, ou bien sur un cahier de liaison, tous les changements intervenus. Cela leur permet de voir l'historique des différentes interventions et donc de pouvoir prendre la meilleure décision. Le point de vue médico-légal doit certainement jouer un rôle car il est nécessaire de laisser une trace écrite de tout changement de posologie dans un traitement, quel qu'il soit.

Dans 78,2% des cas, le patient a en sa possession une ordonnance permettant de réaliser le prochain contrôle INR. Ce chiffre peut paraître insuffisant, cependant il est toujours possible de faire un contrôle INR en urgence même sans prescription médicale.

En résumé, en considérant qu'une prise en charge correcte correspond au respect de l'ensemble de ces 9 points, on aboutit à un total de 14.3% de prises en charge correctes seulement. Ceci peut paraître très nettement insuffisant et peut donc expliquer en partie pourquoi autant d'effets indésirables graves liés aux anticoagulants sont dénombrés.

Nous avons calculé une moyenne du nombre de points respectés sur les 9 prises en compte de 7.05 (+/-1.52), ce qui signifie que le médecin respecte environ 7 points sur 9 lorsqu'il est confronté à un INR déséquilibré.

### VI.3 Facteurs indépendants du médecin

Tout d'abord, concernant la communication du patient avec son médecin, 37.5% des entretiens sont téléphoniques contre 62.5% de vraies consultations avec le patient. Cela peut jouer un rôle dans la prise en charge car un entretien téléphonique est forcément plus rapide qu'une consultation dédiée à la surveillance du traitement. Qui plus est, si l'entretien téléphonique se déroule au milieu d'une autre consultation, le médecin ne posera probablement pas certaines questions indispensables, comme la recherche de complications. Il se contentera simplement d'adapter la dose et de dire dans quel délai devra être effectué le contrôle suivant.

Il serait peut-être souhaitable d'éviter un entretien téléphonique si l'INR est déséquilibré, et de proposer au patient de venir en consultation le jour même.

Le patient a, selon le médecin, les capacités cognitives de comprendre le traitement dans 69.6% des cas, ce qui est une bonne moyenne et qui permet au médecin de sensibiliser directement le patient à ce qu'il peut faire ou ne doit pas faire ; le rappel des RHD sera compris, mais également un rappel des effets secondaires potentiels à détecter rapidement. Dans les 31.4% cas où le patient n'est pas apte à comprendre le traitement, c'est majoritairement l'IDE qui se charge de la gestion du traitement (88.2%).

Autre point important, le médecin traitant est le seul médecin intervenant dans la modification du traitement anticoagulant dans 57.1% des cas. Les 2 autres médecins qui s'occupent également de l'adaptation du dosage de l'anticoagulant sont essentiellement le cardiologue et le médecin généraliste remplaçant. Même si théoriquement quel que soit le médecin, l'adaptation doit se faire suivant les mêmes recommandations, elle est parfois très difficile à réaliser, avec des schémas posologiques parfois complexes mais nécessaires, qui ont été instaurés par le médecin référent.

Par ailleurs, l'autre médecin n'est pas forcément au courant des médicaments pouvant perturber les AVK qui auraient pu être prescrits ou des posologies antérieures à l'INR du jour. De même, le médecin généraliste traitant n'aurait peut être pas adapté de la même manière que les autres médecins, car il a une meilleure connaissance du dossier. Il serait donc peut-être bon d'inciter le patient à toujours consulter le même médecin pour avoir une adaptation posologique plus cohérente et reproductible. Il est évident que si le médecin traitant est absent, le patient devra se référer alors à un autre médecin, si possible le remplaçant pour permettre une meilleure traçabilité de l'adaptation thérapeutique.

Dans 80% des cas, les patients ne s'automédiquent pas et demandent toujours conseil à leur médecin. Dans les 20% d'automédication, on retrouve systématiquement les anti-inflammatoires (AINS) associés à des inhibiteurs de pompe à proton (IPP) que les patients prennent spontanément en sous-estimant leur potentiel iatrogène. On peut rapprocher ce chiffre de celui de l'enquête de l'AFSSAPS de 2003 [27] qui estime que 45.8% des patients ignorent qu'il est déconseillé d'associer AVK et AINS. Un petit rappel du bon usage de ce genre de traitement peut suffire, si les personnes sont aptes à comprendre les effets secondaires de ce traitement.

Un autre fait intéressant est le mode de réception du dosage de l'INR par le médecin. On constate que le laboratoire ne signale pas systématiquement, selon les médecins, ce résultat anormal le jour même (médecins prévenus par le laboratoire dans 56.3% des prises en charge). Avec les moyens modernes (smartphone), pourquoi ne pas instaurer un système de mail automatique ou de sms automatiquement envoyé, afin que le médecin reçoive le jour même le résultat ? Ainsi, il pourrait agir de manière efficace dans les plus brefs délais. Ce point a également été souligné dans l'étude de RMM de 2010 [4] ainsi que dans celle de 2011 [25] par les médecins. Le médecin est prévenu dans 53% des cas par le patient ou sa famille, ce qui semble correct, sachant que le patient ou sa famille participe dans 66% des cas directement au traitement.

Cependant on constate qu'il y a une perte de l'information dans quelques cas, et une éducation du patient semble alors importante notamment pour qu'il soit bien conscient des risques encourus si la prise en charge ne se fait pas rapidement.

L'étude ISAM [5] a en effet montré que 66% des patients de leur étude n'est pas au courant des risques du surdosage ou sous dosage du traitement anticoagulant. Donc, ils ne sont pas sensibilisés aux risques encourus en cas de retard de prise en charge.

Donc ces éléments nous montrent qu'en amont de la prise en charge, indépendante du médecin, il y a dans de nombreux cas des défauts de prise en charge. L'utilisation des outils les plus courants ainsi qu'une meilleure éducation des intervenants pourraient apporter une très nette amélioration à la prise en charge.

## VI.4 Comparaison entre milieu semi-rural et milieu urbain.

On constate tout d'abord que le médecin généraliste en milieu semi-urbain prend plus l'initiative d'instaurer un traitement anticoagulant qu'en ville (20% contre 0%) et que le cardiologue ou autre spécialiste est bien plus présent à l'instauration en ville ( $p=0.015$ ).

Le laboratoire joint plus facilement le médecin en ville qu'en milieu semi-rural (63,8% contre 48,8%,  $p=0.014$ ) pour l'ensemble des prises en charge. Ces chiffres sont similaires en cas d'INR déséquilibrés : 35.7% en milieu semi-rural contre 64.3% en ville. Cela pourrait s'expliquer par une plus grande difficulté à joindre le médecin en milieu semi-rural du fait du manque de modalités de transmission (fax ou moyen informatisé en semi-rural). Là-aussi, la mise en place d'envoi systématique de courriel informatique ou de SMS au médecin par le laboratoire pourrait constituer une solution.

On trouve un retard à la prise en charge plus important en milieu semi-rural. En effet, le médecin semi-rural est contacté le jour même dans seulement 39% des cas contre 52,7% en milieu urbain.

L'IDE semble plus impliqué dans le milieu semi-rural par rapport au milieu urbain quant à l'observance du traitement.

La durée programmée pour le prochain contrôle INR est similaire que ce soit en ville ou en semi-rural lorsque l'INR est déséquilibré : il est réalisé correctement dans 29.6% en milieu semi-rural contre 34.1% en ville ( $p$  non significatif) et la médiane est de 8.5 jours après en campagne, contre 7 jours en ville.

Cela peut peut-être s'expliquer par une difficulté géographique supplémentaire en milieu semi-rural pour réaliser le prélèvement en temps et heure voulus.

Il faut aussi s'adapter à la tournée de l'IDE responsable des prélèvements biologiques. Une amélioration organisationnelle pourrait certainement améliorer la situation.

Pour finir, la traçabilité du résultat et de l'adaptation du dosage semble meilleure en ville qu'en milieu semi-rural probablement pour des raisons matérielles.

## VI.5 Education du patient.

Notre étude a permis de montrer qu'il existe des lacunes dans l'éducation du patient notamment concernant la connaissance des règles hygiéno-diététiques, l'auto-médication, et son aptitude à gérer le traitement tout seul.

L'éducation du patient est primordiale pour un suivi thérapeutique de qualité. Plus le patient est éduqué, moins il y a d'accident [30]. Une étude récente [31], réalisée par le réseau ville-hôpital GRANTED du Sud Isère, montre également une diminution du taux de survenue d'accidents hémorragiques (5% au lieu de 8%) ainsi que de leurs récurrences (3% au lieu de 5%) chez les patients éduqués. Les 2 études de RMM de 2010 [4] et 2011 [25] font également apparaître que l'éducation des patients est un point fondamental du suivi du traitement par AVK. Cette éducation est insuffisante selon ces RMM.

L'étude pilote de Léger et Allenet [32], évaluant l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène de patients traités par AVK dans le cadre d'une maladie thromboembolique, montrait que la probabilité d'avoir une hémorragie sous AVK était en moyenne 4 fois moins élevée chez un patient ayant suivi le programme d'éducation. Cette étude était valable chez des patients jeunes ou susceptibles de comprendre ce programme.

En France, il existe une réelle méconnaissance par les patients de toutes les modalités du traitement par AVK. L'enquête de 2003 de l'AFSSAPS [27] montre que 65% des patients connaissent les risques d'un surdosage en AVK et 57% ceux du sous-dosage. Plus de 50% ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage. L'indication du traitement est connue dans 91.2% des cas et les patients ont lu la notice d'utilisation dans 81.5% des cas.

Ces chiffres rejoignent en partie ceux de l'étude de Gras-Champel et Voyer [33] qui a montré que 42% des patients ne connaissaient pas le nom de la maladie pour laquelle l'AVK leur était prescrit et que seulement 42% avaient lu la notice de la boîte de médicaments. 76% des patients avaient des

connaissances insuffisantes sur les AVK, 38% savaient qu'il existe des interactions avec la nourriture et 15% connaissaient la valeur de leur INR thérapeutique.

Par ailleurs, seulement 47% des patients disaient avoir été informés par leur médecin sur l'utilisation et les risques de leur traitement et 17% de ces patients possédaient et utilisaient les carnets de suivi et d'information. Et le médecin traitant consacre peu de temps selon l'étude ISAM [5] lors de la consultation pour informer les patients : ils passent en moyenne 13 minutes lors de la mise en route du traitement, et 6 minutes lors d'un renouvellement d'ordonnance pour l'éducation.

Une thèse réalisée dans les Alpes-Maritimes en 2006 [34] s'est focalisée sur le comportement global du patient vis-à-vis de son traitement anticoagulant, mais également sur les connaissances et les solutions que le patient propose pour améliorer la prise en charge, grâce à une étude rétrospective qualitative de 21 participants. Plusieurs propositions ont été mises en avant : nouveau support d'information, centre téléphonique joignable 24H/24H, formation sur l'utilisation des AVK. Une meilleure formation du futur médecin dans le cadre de son cursus universitaire sur l'éducation thérapeutique est également proposée.

Ces chiffres correspondent à ceux trouvés concernant le rappel des RHD (67.5%) dans notre étude.

## VI.6 Limites de l'étude

Tout d'abord, il peut exister un biais de recrutement des médecins, car certains ont été contactés sans avoir été tirés au sort. Mais, étant donné qu'ils avaient déjà participé à une étude concernant les AVK, ils étaient plus enclins que d'autres médecins à répondre positivement. C'est pourquoi nous les avons invités à participer à notre étude.

Le nombre de prises en charge (134) et de patients inclus dans l'étude (64), plus faible que ce qui était prévu initialement, ne nous a pas permis d'avoir beaucoup de comparaisons statistiques significatives. Néanmoins, nous avons pu faire ressortir nettement certains défauts de prise en charge. De plus, beaucoup de résultats précédemment décrits concordent avec ceux connus de la littérature.

Le questionnaire remis aux médecins explore des domaines visant des connaissances scientifiques. Il est possible que les médecins se soient peut être rendus compte de leur méconnaissance dans certains domaines et aient donc répondu, non pas en fonction de ce qu'ils font d'habitude, mais en fonction de ce qu'on attend d'eux. Cela ne reflète donc peut-être pas leur prise en charge habituelle. Cependant, nous avons fait en sorte que ces questionnaires soient anonymes quant à leur réalisation, de telle sorte qu'on ne puisse pas émettre de jugement personnel sur la pratique de tel ou tel médecin. Les informations collectées sont toutefois non vérifiables. Il est donc possible qu'il y ait une mésestimation de certains points tels que la recherche de complication ou le rappel des RHD par exemple.

Par ailleurs, nous n'avons pas fait de pondération quant aux différents facteurs, alors qu'il peut sembler par exemple que l'adaptation posologique ou la durée du prochain contrôle INR aient plus d'importance que le rappel des RHD ou la prescription récente d'un médicament influençant l'INR. Cela aurait été très subjectif d'accorder plus d'importance à tel ou tel facteur, sachant qu'il n'y a aucune étude pondérant ces différents facteurs à ce jour. C'est pourquoi nous les avons tous mis sur le même pied d'égalité. Cela peut constituer un biais dans le résultat final.

Concernant le questionnaire, le rappel des 6 derniers dosages d'INR a été très peu rempli sans qu'aucune raison n'ait été indiquée. Nous n'avons donc pas pu établir avec précision le temps dans la cible pour chaque patient. Or, ce paramètre est un bon critère de jugement de qualité d'une prise en charge par AVK.

Peu de bilans biologiques demandés avec le questionnaire nous ont été fournis. Nous n'avons donc pas pu calculer le score de HAS-BLED.

# Propositions

Un des points noirs important concernant la prise en charge déjà soulevé par les RMM de 2010 [4] et 2011 [25] est la communication entre laboratoire et médecin, ce que nous avons mis en évidence également dans notre étude. Les médecins se plaignent de ne pas disposer systématiquement d'un résultat INR anormal de manière suffisamment rapide. L'instauration d'un moyen automatisé par logiciel, qui envoie automatiquement une alerte au médecin si l'INR est au dessus de 3 ou en dessous de 2, permettrait de pallier à ce problème. Vu les moyens technologiques à disposition actuellement, nous pourrions imaginer l'envoi automatisé d'un SMS téléphonique au médecin en charge du patient. Ceci aurait également l'avantage de ne pas nécessiter plus de temps ni de personnel du laboratoire. Ce procédé serait sans doute aussi plus fiable qu'une intervention humaine. L'envoi de courriel existe déjà. En effet, beaucoup de médecins reçoivent maintenant par mail en direct les résultats (logiciel apicrypt par exemple présent dans beaucoup de cabinets des Alpes-Maritimes). Le problème du courriel est un délai de prise en charge possiblement plus long. Le courriel peut ne pas être lu dès la réception, contrairement au sms qui sera lu dès sa réception.

Notre étude a mis en avant également une application largement insuffisante des recommandations actuelles concernant l'indication, la durée du traitement anticoagulant et la cible INR choisie. Il en va de même pour la durée du contrôle INR suivant. Une application plus stricte et conforme aux recommandations est indispensable.

Le médecin a obligation de participer à des actions de DPC, qui sont même parfois indemnisées. Les MG pourraient particulièrement participer à des groupes de pairs [35], qui se doit de vérifier ses connaissances scientifiques régulièrement.

Une meilleure communication entre cardiologue et généraliste est souhaitable également. Le généraliste doit absolument avoir un courrier du spécialiste expliquant les modalités du traitement, et ce dans tous les cas, sinon le MG doit s'attacher à réclamer ces limites à son correspondant et les noter clairement bien en vue sur son dossier médical informatisé. Le cas échéant, cela va pérenniser le problème précédent.

Le dernier point fondamental concerne l'éducation des patients. Dans notre étude, les médecins jugent les patients aptes à comprendre leur traitement dans 69.6% des cas. Les patients doivent être plus souvent au courant des indications, contre-indications, interactions alimentaires et médicamenteuses, et surtout des signes annonciateurs de surdosage ou de sous-dosage. Or, selon l'AFSSAPS[27], seulement 12.5% des gens connaissent ces signes. Les études [30-31] montrent que l'implication du patient apte dans le traitement anticoagulant réduit nettement la survenue d'EIG. Il faut donc que le médecin sensibilise plus le patient au cours d'une consultation dédiée à l'éducation au traitement anticoagulant. Des fascicules [29] existent et expliquent clairement et simplement les modalités du traitement ainsi que tous les effets secondaires, les RHD. Il serait bon de donner systématiquement ce fascicule à tout patient sous antivitamine K, mais aussi aux IDE qui y sont confrontées régulièrement, mais aussi de s'assurer de la bonne compréhension du patient de ces informations. Cela permettrait une meilleure prise en charge si tous les intervenants possédaient les connaissances adéquates.

Pour ne pas tout faire reposer sur le médecin traitant, en France, des cliniques spécialisées, les cliniques d'anticoagulants, se développent de plus en plus. La première a été créée à Toulouse en 1998. Au jour d'aujourd'hui, on dénombre 8 de ces cliniques : à Paris, et en province (Brest, Dôle, Lille, Limoges, Saint-Etienne, Toulouse, Strasbourg). Aucune de ces cliniques ne se situe en région PACA. Pourquoi ne pas envisager d'en construire une ? D'autant qu'une étude récente de 2013 [36] réalisée sur 6 de ces cliniques françaises montre qu'elles sont très efficaces et limitent la survenue d'effets indésirables graves hémorragiques ou thrombotiques.

L'implication du pharmacien qui peut prodiguer des conseils sur les AVK et remettre des carnets de suivi a été mise en place par le gouvernement récemment moyennant une rémunération annuelle de 40 euros. En effet, le gouvernement a voté cet arrêté le 24 juin 2013 [37] qui s'intitule : **Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux**. Cet arrêté permet au pharmacien légalement d'être partie prenante dans tout ce qui concerne l'éducation du patient sur le traitement anticoagulant, et en particulier de vérifier les connaissances du patient via des tableaux fournis dans l'arrêté. Il vérifiera également si le suivi du traitement est de qualité notamment en s'assurant de la bonne réalisation des bilans de contrôle. En revanche, le pharmacien ne pourra pas lui-même modifier la posologie du traitement anticoagulant. Le médecin seul sera habilité à modifier le traitement. Cela pourra délester le médecin d'une partie éducative indispensable mais contraignante. La critique est faite par les Médecins Généralistes concernant cette rémunération de 40 euros accordée aux pharmaciens et non aux médecins qui réalisent pourtant la même chose.

Une autre aide pour pallier à certains problèmes liés à la prise des AVK pourrait venir de l'auto-surveillance INR par le patient, tel qu'il existe déjà dans les pays nordiques. Les dispositifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs (INRatio®, CoaguChek XS®) 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 (Haute Autorité de Santé, Evaluation de l'Autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par Anti-Vitamines K, Octobre 2008). Dans le cadre d'une surveillance en automesure, le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé. Dans le cadre d'une surveillance en autocontrôle, le patient ajuste en plus la posologie de son traitement en fonction du résultat du test. L'autosurveillance concerne à la fois l'automesure et l'autocontrôle.

Cette technique permettrait de pallier à tous les problèmes de communication d'INR par le laboratoire et de réalisation de l'INR par l'IDE. Le temps dans la cible enregistré avec ce système est démontré comme nettement supérieur à celui observé avec les techniques habituelles[38]. Mais cette technique nécessite au préalable une éducation rigoureuse du patient. Elle n'est pour l'instant autorisée et remboursée par l'HAS que pour la surveillance INR chez les enfants.

Pour finir, nous parlerons de l'émergence des nouveaux anticoagulants oraux qui sont le Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) et l'Apixaban (Eliquis®). Leurs indications d'anticoagulation sont de plus en plus nombreuses (fibrillation auriculaire, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et bientôt en post-infarctus du myocarde immédiat). Pas moins d'une douzaine d'études sont ressorties positives en comparaison avec la warfarine, soit en démontrant un risque thrombotique moindre, soit un risque hémorragique abaissé ou les 2 [39-48]. L'autre grande qualité de ces nouveaux anticoagulants est de ne pas nécessiter de contrôle INR. Ils assurent pour cela un temps optimal passé dans la zone thérapeutique. Ils pourraient donc être une alternative simple aux AVK et plus « sécuritaire ».

Cependant, à ce jour, aucun antidote à ces produits n'est encore commercialisé en cas de surdosage et d'accidents hémorragiques. Ces nouveaux anticoagulants sont très surveillés actuellement par l'ANSM [49] qui en septembre 2013 a adressé à l'ensemble des praticiens un courrier rappelant les règles de bon usage de ces médicaments. Par ailleurs, la commission de transparence de l'HAS [50] considère que les nouveaux anticoagulants n'apportent pas d'amélioration du service rendu (ASMR V) par rapport aux AVK et ne recommandent pas leur utilisation systématique en première intention. Concernant la fibrillation auriculaire, ces molécules ne sont conseillées que comme alternative aux AVK, c'est-à-dire si le patient présente une contre-indication aux AVK ou si l'équilibre INR est impossible sous AVK. Des études sont en cours pour l'évaluation des risques hémorragiques liés à ces médicaments. Les résultats commenceront à paraître dans le courant du mois de novembre 2013 sur le site de l'ANSM.

De plus, concernant les anti-IIa [51] il semble exister un surrisque d'événements coronariens confirmé par une récente méta-analyse regroupant l'ensemble des études concernant les anti-IIa. Cependant, ce signal ne concerne pas les anti-Xa.

Toutefois, le développement d'un antidote (ANDEXANET ALFA®) [52] dirigé contre les anti-Xa (Apixaban, Rivarixaban, Edoxaban) est en cours d'élaboration et donne déjà des résultats prometteurs dans sa phase II (réduction de 92% de la concentration de l'anticoagulant 2 minutes après un bolus de l'antidote). De plus, l'administration de complexes pro-thrombiniques et d'autres facteurs de la coagulation (KANOKAD®, FEIBA®) [53-54] semblent réverser au moins en partie l'effet de ces nouveaux anti-coagulants. Enfin, le dabigatran est dialysable (diminution de près de 70% de sa concentration après 4 heures d'hémodialyse [55]) ce qui peut aussi représenter une solution en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie urgente.

Ces nouvelles molécules constituent une alternative très séduisante aux AVK. Cependant, leur utilisation systématique ne peut être encore envisagée. Seul un recul de quelques années sur leur utilisation pourra répondre aux interrogations actuelles quant à leur réelle sécurité.

# Conclusion

Ce travail prospectif, réalisé à partir d'un recrutement de 64 patients et de 134 prises en charge, faisant intervenir 16 médecins, a eu pour objectif d'identifier parmi les facteurs déjà connus de déséquilibre du traitement AVK[3-5] ceux pour lesquels la prise en charge était la moins respectée. Il aboutit aux conclusions essentielles suivantes :

- Une mauvaise communication entre laboratoire et médecin est à l'origine d'un retard de prise en charge dans 56.3% des cas, comme l'a souligné la RMM de 2011 [25] ainsi que l'étude ISAM [5] ; des moyens simples automatisés pourraient remédier à ce défaut de communication.
- Un non respect des indications générales du traitement anticoagulant (durée du traitement et cible INR) ainsi que de son suivi biologique (32.7% réalisé correctement) sont souvent en cause comme le confirment l'étude Ruivard [3] et l'étude ISAM [5]; une simple réévaluation des connaissances scientifiques des médecins ainsi que l'application stricte des recommandations permettrait une amélioration sensible ;
- La recherche de complications, quand l'INR n'est pas équilibré, est réalisée dans 60.7% des cas. Le médecin peut donc passer à côté d'événement indésirable grave, ou les découvrir trop tard dans 4 cas sur 10.
- Une prise en charge globale correcte en respectant les 9 points mentionnés plus haut est réalisée dans 14.3% des cas. Néanmoins, nous avons créé un score global noté sur 9 de prise en charge. Il est en moyenne de 7.05 ce qui montre que la prise en charge reste de qualité.
- L'éducation du patient est fondamentale [31] si le patient est apte à comprendre, notamment au niveau de la recherche de complication, du suivi biologique et de l'auto-médication. Une insuffisance est partiellement révélée dans notre étude. L'AFSSAPS

confirme le manque de connaissances du patient [27] L'intervention du pharmacien dans l'éducation va se généraliser avec le récent arrêté de juin 2013 [37] et va aller dans ce sens.

La prise en charge est globalement correcte mais rarement parfaite. Il faut insister sur les points qui reviennent le plus souvent, comme le respect des indications et du délai de réalisation des contrôles INR. Ces points peuvent être facilement améliorés en respectant simplement les recommandations actuelles, qui sont claires et précises. Une éducation du patient, quel que soit le moyen, semble être nécessaire pour améliorer la globalité de la prise en charge. Une amélioration de la communication entre les différents intervenants (laboratoire, médecin généraliste, médecin spécialiste) a été clairement prouvée comme insuffisante. De simples moyens techniques pourraient améliorer cette communication. Notre étude relève que cette communication est de qualité moindre en milieu semi-rural par rapport au milieu urbain. C'est d'ailleurs le seul facteur réellement différent dans la comparaison entre milieu urbain et semi-rural.

La diminution des EIG liés aux AVK reste un problème de santé publique complexe à résoudre et demande encore beaucoup d'ajustements de coordination entre les nombreux acteurs qui interviennent.

# Annexe

Exemplaire de questionnaire remis au médecin

## Partie I : Renseignements sur le patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Poids :

Taille :

Antécédents cardiovasculaires du patient :

HTA

Diabète

ACFA

TVP

EP

SCA

Antécédents hémorragiques du patient :

Antécédents ischémiques du patient :

Autres antécédents justifiés d'être signalés :

Le patient présente-t-il une démence ?

Le patient est-il grabataire ?

Pouvez-vous donner les 6 derniers dosages d'INR ainsi que la date de leur réalisation ?

Pouvez-vous joindre le dernier bilan biologique complet réalisé ?

Pouvez-vous calculer le score de CHADS2 ?

Qui a instauré le traitement AVK ?

Vous-même

Cardiologue

Autre MG

Autre

Si ce n'est pas vous, avez-vous eu un courrier du confrère l'ayant instauré ?

Oui

Non

Quel est le motif de la mise sous AVK ?

TVP

EP

ACFA

Valvulopathie opérée

Quelle est la date d'instauration de ce traitement ?

Quelle est la cible INR ?

Quel est l'anticoagulant actuellement utilisé ?

Previscan

Sintrom

Coumadine

A-t-il été changé durant le traitement ?

Oui

Non

Si oui, pourquoi et quand ?

Partie II : Consultation si l'INR est à ce jour équilibré

Comment se déroule l'entretien avec le patient ?

- Par consultation
- Visite
- Téléphone

Pouvez-vous donner le dernier INR ainsi que la date de sa réalisation ?

Quelle date avez-vous prévu pour le prochain contrôle ?

Avez-vous changé la posologie ?

- Oui
- Non
- Si oui, pourquoi ?

Avez-vous fait une prescription pour le prochain contrôle INR ?

- Oui
- Non

Existe-elle déjà ?

- Oui
- Non

Est-elle renouvelable ?

- Oui
- Non

Comment avez-vous reçu les résultats ?

- Laboratoire
- Patient
- Famille patient
- IDE

S'il s'agit du laboratoire, le patient ou sa famille ont-ils été joints le jour-même ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ?

- Pas de numéro
- Le patient ne répond pas
- Numéro non à jour

Les résultats vous-ont-ils été transmis le jour du prélèvement ?

- Oui
- Non

Si non, transmis quand ?

- 1 jour après
- 2 jours après
- 3 jours après
- Autre

Des complications vous-ont-elles été transmises pendant ce dernier mois ?

- Oui
- Non

Si oui, lesquelles ?

Qui vous a signalé ces complications ?

- IDE
- Patient
- Sa famille
- Vous

Quel était son INR à ce moment-là ?

Partie III : Si l'INR est déséquilibré

Comment se passe l'entretien ?

Consultation

Visite

Telephone

Selon vous, le patient est-il apte à comprendre le traitement ?

Oui

Non

Si non, quel est votre interlocuteur ?

IDE

Famille

Autre

Etes-vous le seul médecin intervenant dans le suivi ?

Oui

Non

Si non, quel autre médecin intervient ?

Cardiologue

MG du cabinet

Remplaçant

Autre

Avez-vous rappelé les règles hygiéno-diététiques à l'interlocuteur ?

Oui

Non

Avez-vous prescrit un médicament pouvant modifier l'action de l'AVK récemment ?

Antibiotique

AINS

Ttt thyroïdien

Antifongique

Pansement gastrique

Autre

Aucun

Savez-vous si le patient a pris de son propre chef un des médicaments cités ci-dessous ?

Antibiotique

AINS

Antifongique

Pansement gastrique

Aucun

Qui prépare le pilulier ?

IDE

Patient

Famille du patient

Autre

Qui donne le médicament ?

IDE

Patient

Famille du patient

Autre

A quelle heure ?

Est-ce globalement à heure fixe ?

Oui

Non

Existe-t-il une auto adaptation de la dose par le patient ?

Oui

Non

Existe-t-il une auto adaptation de la dose par l'IDE ?

Oui

Non

Où se réalise le prélèvement ?

Au domicile

Au laboratoire

Quand se réalise le prélèvement ?

Matinée

Midi

Début d'après-midi

Soirée

NSP

Comment avez-vous été prévenu ?

Patient

Famille du patient

IDE

Laboratoire :

a téléphoné

par mail

par fax

Avez-vous été prévenu le jour-même ?

Oui

Non

Si non, combien de jours après le prélèvement ?

Avez-vous pu joindre l'intervenant réalisant l'adaptation du traitement ?

Oui

Non

Si non, pourquoi?

Ne répond pas

Numéro non disponible

Numéro a changé

Quelle est la durée totale restante du Traitement AVK?

Quel est le dosage de l'INR ce jour?

Quel était la posologie au moment du dosage?

Quelle adaptation posologique réalisez-vous?

Dans combien de temps prévoyez-vous le prochain contrôle ?

\_\_ Jours

\_\_ Semaines

Avez-vous prescrit une ordonnance pour ce contrôle ?

Oui

Non

Si oui, est-elle renouvelable ?

Oui

Non

Qui applique votre changement de posologie ?

Patient

Famille

IDE

Est-ce toujours le même intervenant qui l'applique ?

Oui

Non

Faites-vous une ordonnance pour réaliser le changement de ttt ?

Oui

Non

Si non, existe-il une trace écrite de ce changement ?

Cahier de liaison

Ordinateur du médecin

Fiche du médecin

Avez-vous constaté ou demandé s'il existait une complication ?

Oui

Non

Si oui, laquelle ?

Un antidote a-t-il été prescrit ?

Oui

Non

Si oui, lequel et à quelle posologie?

Le patient a-t-il été hospitalisé ?

Oui

Non

Si oui, pourquoi?

# Bibliographie

1. Mueller, R.L. and S. Scheidt, *History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future*. Circulation, 1994. **89**(1): p. 432-49.
2. santé, A.N.d.s.d.M.e.d.p.d., *Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance*. 2012: p. 34.
3. Ruivard, M., et al., *Physician compliance with outpatient oral anticoagulant guidelines in Auvergne, France*. J Gen Intern Med, 2003. **18**(11): p. 903-7.
4. TS, U., *Itrogénie des AVK chez le sujet âgé*. Revue de Morbi-Mortalité. Thèse de Médecine Générale : Université de Nice Sophia Antipolis, Faculté de Médecine de Nice, 2010: p. 83.
5. Mahe, I., et al., *[Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation]*. Presse Med, 2006. **35**(12 Pt 1): p. 1797-803.
6. Albers, G.W., et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation*. Chest, 2001. **119**(1 Suppl): p. 194S-206S.
7. Go, A.S., 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, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
8. AFSSAPS, *Prevention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine recommandations*. 2009: p. 13.
9. Hutten, B.A. and M.H. Prins, *Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD001367.
10. Schulman, S., et al., *Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis*. Thromb Haemost, 1984. **52**(3): p. 276-80.
11. Cardiology, E.S.o., *Guidelines on the management of valvular heart disease*. European Heart Journal 2012, 2012. **33**: p. 45.
12. (SFC), S.F.d.C., *Antivitamine K recommandations*. septembre 1997.
13. Lieberman, J.R. and W.K. Hsu, *Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(9): p. 2097-112.
14. Mismetti, P., et al., *[Thromboprophylaxis in orthopedic surgery and traumatology]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. **24**(8): p. 871-89.
15. Dictionnaire vidal.
16. Debray, M., et al., *[Oral anticoagulants in the elderly]*. Rev Med Interne, 2003. **24**(2): p. 107-17.
17. Siguret, V., et al., *[Excess antivitamine K in elderly hospitalised patients aged over 70. A one-year prospective survey]*. Presse Med, 2003. **32**(21): p. 972-7.
18. (HAS), H.A.d.S., *Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier*. avril 2008: p. 21.
19. Levine, M.N., et al., *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest, 2004. **126**(3 Suppl): p. 287S-310S.
20. Oden, A. and M. Fahlen, *Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study*. BMJ, 2002. **325**(7372): p. 1073-5.
21. Murphy, P.T., M.C. Casey, and K. Abrams, *Audit of patients on oral anticoagulants with International normalized ratios of eight or above*. Clin Lab Haematol, 1998. **20**(4): p. 253-7.
22. Pouyanne, P., et al., *Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres*. BMJ, 2000. **320**(7241): p. 1036.

23. Direction de la Recherche, d.E., de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), *Les évènements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale*. 2004.
24. (AFSSAPS), A.F.d.S.S.d.P.d.S., *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. Enquête EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque)*. 2007.
25. Laetitia, A., *Revue de morbidité pluriprofessionnelle en soins primaires : expérience du pôle de santé de Roquefort les Pins concernant la iatrogénie des antivitaminés K chez les personnes de plus de 65 ans*. Faculté de Médecine de Nice : Université Nice Sophia Antipolis, 2011: p. 104.
26. Médecins, C.N.d.l.O.d., *Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er janvier 2013*. 2013: p. 238.
27. (AFSSAPS), A.f.d.s.s.d.p.d.s., *Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement*. 2003: p. 3.
28. Lecroart I, S.M., Dupouy C et al. , *Traitement anticoagulant au long cours par anti-vitamine K; qualité de la prise en charge et suivi biologique en Aquitaine* Revue Praticien Médecin générale, 2005. **19**.
29. FFC, A.A.C., *Vous et votre traitement anticoagulant par AVK*. février 2013: p. 12.
30. Diehm, C., [*Self-management of anticoagulation therapy*]. MMW Fortschr Med, 2005. **147**(29-30): p. 34-6.
31. Blaise, S., et al., [*Evaluation of an education program for patients taking oral anticoagulants: Experience of the GRANTED network in Isere*]. J Mal Vasc, 2009. **34**(5): p. 346-53.
32. Leger, S., 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, 2004. **29**(3): p. 152-8.
33. Gras-Champel, V., et al., [*Assessment of the quality of oral anticoagulation management in patients admitted to Amiens University Hospital*]. Therapie, 2005. **60**(2): p. 149-57.
34. BACCIALONE, L., *Le patient et son traitement anticoagulant : étude qualitative par focus group*. Thèse de Médecine Générale : Université de Nice Sophia Antipolis, Faculté de Médecine de Nice, 2006: p. 111.
35. SFMG, *Les groupes de pairs, une FMC en plein essor en France*.
36. Cambus, J.P., et al., [*Anticoagulant clinics are they effective in France? Performance evaluation of six anticoagulant clinics concerning the management of vitamin K antagonists*]. Rev Med Interne, 2013. **34**(9): p. 515-21.
37. TOURAINE Marisol, M.P., LE FOLL Stéphane, CAZENEUVE Bernard, *Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux*. 2013.
38. Dignan, R., et al., *Is home warfarin self-management effective? Results of the randomised Self-Management of Anticoagulation Research Trial*. Int J Cardiol, 2013. **168**(6): p. 5378-84.
39. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
40. Schulman, S., et al., *Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2009. **361**(24): p. 2342-52.
41. Mahaffey, K.W., et al., *Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial*. Eur Heart J, 2013.
42. Buller, H.R., et al., *A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study*. Blood, 2008. **112**(6): p. 2242-7.

43. Buller, H.R., et al., *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2012. **366**(14): p. 1287-97.
44. Agnelli, G., et al., *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. **369**(9): p. 799-808.
45. Agnelli, G., et al., *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. **368**(8): p. 699-708.
46. Mega, J.L., et al., *Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(18): p. 1853-9.
47. Al-Khatib, S.M., et al., *Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial*. Eur Heart J, 2013. **34**(31): p. 2464-71.
48. Raskob, G., et al., *Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study--methodological implications for clinical trials*. J Thromb Haemost, 2013. **11**(7): p. 1287-94.
49. ANSM, *Lettre aux professionnels de santé ; nouveaux anticoagulants oraux Pradax, Eliquis, Xarelto : mise en garde sur les facteurs de risque hémorragiques*. 2013: p. 2.
50. HAS, *Commission de transparence avis du 29 février 2012 concernant le pradaxa*. fev 2012.
51. Artang, R., et al., *Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors*. Am J Cardiol, 2013.
52. Lu, G., et al., *A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa*. Nat Med, 2013. **19**(4): p. 446-51.
53. Eerenberg, E.S., et al., *Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects*. Circulation, 2011. **124**(14): p. 1573-9.
54. Marlu, R., et al., *Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers*. Thromb Haemost, 2012. **108**(2): p. 217-24.
55. Stangier, J., et al., *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, With Coadministration of Digoxin*. J Clin Pharmacol, 2011.

## Serment d'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que mes 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. »