



**HAL**  
open science

**Évaluation de l'équilibre des AVK en  
post-hospitalisation chez des sujets âgés traités pour une  
FA : FAREMBOL-AMBU 1re partie. Étude  
rétrospective sur un territoire géographique déterminé  
de la région Aquitaine**

Cécile Laget

► **To cite this version:**

Cécile Laget. Évaluation de l'équilibre des AVK en post-hospitalisation chez des sujets âgés traités pour une FA : FAREMBOL-AMBU 1re partie. Étude rétrospective sur un territoire géographique déterminé de la région Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080504

**HAL Id: dumas-01080504**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080504>**

Submitted on 5 Nov 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 pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de  
DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE**

*Présentée et soutenue publiquement par*

**LAGET Cécile**

Née le 29 septembre 1983 à Orange (84)

*Le 6 octobre 2014*

**Evaluation de l'équilibre des AVK en post-hospitalisation**

**chez des sujets âgés traités pour une FA :**

**FAREMBOL-AMBU 1<sup>ière</sup> partie.**

***Etude rétrospective sur un territoire géographique déterminé de la région  
aquitaine.***

*Directeur de thèse :*

**Monsieur le Docteur TRINH-DUC Albert**

*Jury :*

Monsieur le Professeur GAY Bernard, professeur des universités - directeur du  
département de médecine générale Président

Monsieur le Professeur CONSTANS Joël, professeur des universités - praticien hospitalier  
de médecine vasculaire Rapporteur et Juge

Monsieur le Docteur CAMBUS Jean-Pierre, maître de conférences des universités -  
praticien hospitalier Juge

Madame le Docteur JAMES Chloé, maître de conférences des universités - praticien  
hospitalier Juge

Monsieur le Docteur TRINH-DUC Albert, médecin urgentiste Juge

# REMERCIEMENTS

***A Monsieur le Professeur Bernard GAY :***

Vous me faites l'honneur de présider et de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

***A Monsieur le Docteur Albert TRINH-DUC :***

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse très intéressant  
Merci pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de ce travail  
Recevez le témoignage de mes sincères remerciements.

***A Monsieur le Professeur Joël CONSTANS :***

Pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse  
Veuillez trouver ici la preuve de mon profond respect.

***A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAMBUS :***

Qui nous a fait partager son expérience toulousaine  
Merci pour votre aide, pour le calcul du TTR et pour avoir accepté de juger ce travail  
Veuillez trouver ici le témoignage de mes vifs remerciements.

***A Madame le Docteur Chloé JAMES :***

Pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse  
Recevez la preuve de mon profond respect.

***A Messieurs les Docteurs Denis REVIRON et Philippe SEJOURNE :***

Merci pour les multiples requêtes informatiques.

***A Monsieur les Docteurs Patrick NOLY, Philippe MARCELIS, Alexandre NONIS et  
Philippe MARIOTTI et Madame Cathy LAUMET :***

Merci d'avoir accepté de participer à ce travail.

***Aux équipes du CCECQA et de l'OMEDIT et à Anne Marie DE SARASQUETA :***

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

***A Dorothée BUREAU :***

Merci pour ta collaboration.

***A Lorraine CREPPY :***

Merci pour les analyses statistiques

***A mes parents:***

Qui me soutiennent depuis ma première année de médecine.

Merci pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi.

***A Rémi et notre fils Clément :***

Merci de m'avoir encouragé dans ces moments pas toujours faciles.

***A ma sœur :***

Merci pour ton soutien et ta précieuse aide en informatique.

***A mon frère :***

Qui m'a beaucoup fait réciter

Merci de m'avoir aidé à arriver jusqu'ici.

***A mes beaux-parents***

Merci pour votre soutien

***A mes amis***

Merci pour votre soutien.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

# ABREVIATIONS

AIT: Accident Ischémique Transitoire

ALD : Affections Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARS : Agence Régionale de la Santé

ATCD : AnTéCéDent

ATRIA: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CCECQA : Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine

OMEDIT : Observatoire des MÉdicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations  
Thérapeutiques

CHA2DS2-VASc: Cardiac failure, Hypertension, Age  $\geq$  75 years, Diabetes mellitus, Stroke,  
Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female)

CHADS2: recent Congestive heart failure, Hypertension, Age  $>$  75 years, Diabetes mellitus,  
prior Stroke or transient ischemic attack

CH: Centre Hospitalier

CIM : Classification Internationale des Maladies

CRPV : Centres Régionaux de PharmocoVigilance

ECG: ElectroCardioGramme

ESC : European Society of cardiology

FA: Fibrillation Atriale

FAREMBOL: Fibrillation auriculaire patients Agés Réduction du risque thromboEMBOLique

FAREMBOL-AMBU: Fibrillation auriculaire patients Agés Réduction du risque  
thromboEMBOLique en AMBUlatoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HASBLED: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or  
predisposition, Labile INR, Elderly ( $>$  65 years), Drugs/alcohol concomitantly

HEMORR2HAGES: Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce  
platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive  
fail risk and history of Stroke

HTA: HyperTension Artérielle

INR : Index Normalised Ratio

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PIVKA: Protein Induced by Antivitamin K Antagonists

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

TTR: Time in Therapeutic Range. Temps passé dans la zone thérapeutique

URCAM: Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>4</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>ETAT DES LIEUX</b> .....	<b>14</b>
<b>I. La FA</b> .....	<b>14</b>
a) Définition et prévalence .....	14
b) Les complications.....	16
c) FA et complications thromboemboliques .....	16
d) Impact de la FA sur la qualité de vie.....	17
<b>II. Les AVK</b> .....	<b>18</b>
a) Mécanisme d'action et métabolisme.....	18
b) Vitamine K et régime alimentaire.....	19
c) La variabilité interindividuelle aux AVK.....	20
d) Les différentes molécules.....	21
e) Efficacité des AVK.....	22
f) Evaluation de l'équilibre des AVK par le calcul du TTR .....	23
g) Complications hémorragiques des AVK .....	26
<b>III. Evaluation de la balance bénéfique/risque</b> .....	<b>27</b>
a) Les scores d'évaluation .....	28
b) Interprétation des scores en pratique clinique .....	33
<b>IV. Les outils visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des AVK</b> .....	<b>35</b>
a) L'éducation thérapeutique .....	35
b) Les logiciels d'aide à la prescription .....	37
c) L'automesure .....	38
d) Les cliniques des anticoagulants.....	39



<b>ORIGINE DE L'ETUDE FAREMBOL-AMBU .....</b>	<b>41</b>
<b>I. Principaux résultats du projet FAREMBOL.....</b>	<b>41</b>
<b>II. Elaboration de l'étude FAREMBOL- AMBU .....</b>	<b>43</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>45</b>
<b>I. Type d'étude .....</b>	<b>45</b>
<b>II. Population cible: les patients .....</b>	<b>45</b>
<b>III. Centres participants .....</b>	<b>46</b>
<b>IV. Territoire de l'étude .....</b>	<b>46</b>
<b>V. Recrutement des patients.....</b>	<b>46</b>
<b>VI. Période de suivi.....</b>	<b>48</b>
<b>VII. Critère de jugement principal.....</b>	<b>48</b>
<b>VIII. Critères de jugement secondaire.....</b>	<b>48</b>
<b>IX. Outils utilisés.....</b>	<b>49</b>
a) Grille de recueil des données-patients et analyse .....	49
b) Calcul du TTR et logiciel LOGICAVK .....	50
c) Recueil des événements indésirables majeurs hémorragiques et ischémiques durant le suivi .....	51
d) Analyse descriptive et comparative .....	52
<b>X. Consentement oral des patients.....</b>	<b>52</b>
<b>ANALYSE ET RESULTATS .....</b>	<b>53</b>
<b>I. Résultats de l'évaluation de l'équilibre du traitement .....</b>	<b>53</b>
a) Le calcul du TTR .....	53
b) Temps passé en zone de risque hémorragique.....	54
c) Les INR .....	54
<b>II. Analyse descriptive.....</b>	<b>55</b>
a) Critères clinico-biologiques de la population.....	55
b) Caractéristiques liées à l'AVK .....	58
c) Distribution des scores évaluant les risques hémorragique et ischémique .....	59
d) Transmission des informations concernant le traitement par AVK dans le courrier de sortie d'hospitalisation adressé au médecin traitant.....	62

e) Education thérapeutique : informations relatives à la prise d'un traitement délivrées aux patients.....	63
f) Gestion des AVK au domicile .....	63
g) Les effets indésirables graves .....	64
<b>III. Analyse comparative .....</b>	<b>65</b>
a) Critères clinico-biologiques de la population.....	65
b) Caractéristiques liées à l'AVK .....	66
c) Transmission des informations concernant le traitement par AVK (date du dernier INR, date du prochain contrôle et INR cible) dans le courrier de sortie d'hospitalisation adressé au médecin traitant .....	67
d) Education thérapeutique : informations relatives à la prise d'un traitement délivrées aux patients.....	68
e) Gestion des AVK au domicile .....	69
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>70</b>
<b>I. Principaux résultats .....</b>	<b>70</b>
a) Le TTR.....	70
b) Les INR.....	71
c) Comparaison des populations .....	72
d) Les évènements cliniques .....	73
<b>II. Limites de l'étude .....</b>	<b>73</b>
a) Le type d'étude.....	73
b) La taille de l'échantillon .....	74
c) Le critère de jugement principal.....	74
d) Recueil des INR .....	74
e) Calcul du TTR et analyse comparative .....	75
<b>III. Perspectives et hypothèses : FAREMBOL-AMBU 2<sup>ième</sup> partie .....</b>	<b>75</b>
<b>IV. Emergence des anticoagulants oraux directs .....</b>	<b>80</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>85</b>

<b>ANNEXES</b> .....	<b>90</b>
Annexe 1 : Outils de l'étude intra-hospitalière FAREMBOL menée par le CCECQA et l'OMEDIT .....	90
Annexe 2 : Synthèse des résultats du projet FAREMBOL.....	101
Annexe 3 : Territoire géographique de l'étude .....	103
Annexe 4 : Calendrier édité par le logiciel LOGICAVK .....	104
<b>RESUME</b> .....	<b>105</b>

# INTRODUCTION

Les anticoagulants, et particulièrement les antivitamines K (AVK) sont très largement utilisés en population générale et à l'hôpital.

Selon les données de l'Assurance Maladie, 22 136 bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants au cours de l'année 2011 [1]. Ces analyses ont été effectuées uniquement sur les bénéficiaires du régime général soit 525 457 bénéficiaires affiliés au moins un jour donné au régime général au cours de l'année 2011. En extrapolant ces données, le nombre de sujets ayant consommé au moins un anticoagulant en 2011 peut être estimé à 2,6 millions. Les ventes d'AVK ne cessent d'augmenter régulièrement. Elles ont presque doublé depuis dix ans passant de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010. En 2011, 9 521 bénéficiaires ont perçu au moins un remboursement d'AVK, soit 1,8 % de la population générale et par extrapolation 1,1 million de sujets traités en 2011.

Les AVK étaient jusqu'à présent les seuls médicaments par voie orale dont l'efficacité est incontestable dans la prévention des accidents thromboemboliques. Ils sont aujourd'hui concurrencés par les anticoagulants oraux directs (AOD : inhibiteurs directs de la thrombine et inhibiteurs du facteur Xa). Mais les AVK restent le traitement de référence pour des pathologies fréquentes : maladies cardiaques (fibrillation atriale, valvulopathie) et thromboses veineuses.

Le potentiel iatrogénique des AVK est très élevé. Leur utilisation nécessite des modalités de prescription, de dispensation et d'administration rigoureuses. Un suivi biologique régulier est impératif pour éviter soit un accident hémorragique soit un accident thromboembolique. En 1998, l'enquête des centres de pharmacovigilance a mis en évidence que 13 % des hospitalisations pour effets indésirables, étaient liées à une hémorragie sous anticoagulants et que le nombre d'hospitalisations pouvait être estimé à environ 17 300 entrées par an [2].

Les patients gériatriques représentent une population particulièrement concernée par les AVK. Les AVK sont une indication de prescription très fréquente chez les sujets âgés en raison de la prévalence élevée de la fibrillation atriale (FA) dans cette population. Le but étant la prévention du haut risque thromboembolique de cette pathologie. Cette fréquence d'indication ne fera qu'augmenter dans les années à venir du fait du vieillissement de la population. Le rapport de l'Assurance Maladie de 2011 retrouve la plus forte exposition aux AVK chez les sujets âgés de 75 ans et plus, avec près de 12 % des sujets dans cette tranche d'âge [1].

L'âge supérieur ou égal à 75 ans constitue à lui seul, en cas de FA, un facteur de risque thromboembolique et implique la mise sous AVK [3]. Mais compte tenu des effets indésirables graves pouvant survenir sous AVK et d'autant plus chez les sujets âgés, les professionnels de santé redoutent la mise en route de tels traitements. Dans 7 études sur 9 étudiées, moins de 70 % des patients à haut risque (c'est-à-dire avec un CHADS >2) sont traités par anticoagulants et dans 21 études sur 29 étudiées, moins de 60% des patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT [4]. Selon les études, la sous prescription varie entre 30 à 50 % [4, 5].

Les maladies cardio-neurovasculaires sont en France la 2<sup>ième</sup> cause de décès après le cancer et la 1<sup>ière</sup> cause de décès en Aquitaine. Elles représentent en France la 1<sup>ière</sup> cause de recours aux soins en médecine ambulatoire, le 3<sup>ième</sup> motif d'hospitalisation et le 1<sup>ier</sup> motif d'admission en affection de longue durée (250 000 patients, 42 % des ALD).

L'agence régionale de la santé (ARS) d'Aquitaine a ainsi mis en place pour 2010-2015 un plan de lutte contre les maladies cardio-neurovasculaires qui a pour but de développer la prévention, de mieux informer sur les signes d'alerte et les réflexes à adopter et d'améliorer le parcours de soins.

Le CCECQA (Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine et l'OMEDIT (Observatoire des MEDicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques) de la région aquitaine qui coordonnent ce plan d'action ont choisi comme projet régional d'amélioration des pratiques en 2013 la réduction du risque des patients sous AVK.

L'OMEDIT est une structure régionale d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique placée auprès de l'ARS. Elle est chargée de l'animation d'une politique coordonnée de bon usage des produits de santé et de bonnes pratiques en termes de qualité, sécurité et d'efficience.

Le CCECQA a pour mission de développer des programmes d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins pour les établissements de santé publics et privés.

Leur projet commun nommé FAREMBOL (« Fibrillation auriculaire patients Agés Réduction du risque thromboEMBOLique ») porte sur la prévention du risque thrombo-embolique des patients de 75 ans et plus traités par les AVK pour une FA en optimisant la pertinence de prescription des AVK et leur sécurité d'utilisation. L'action se déroule uniquement dans les établissements de santé de la région aquitaine sous forme d'une évaluation avant après.

Suite à ce projet régional, nous avons décidé d'étendre cette réflexion aux patients de 75 ans et plus suivis en ambulatoire. L'étude FAREMBOL-AMBU pour « Fibrillation atriale patients Agés Réduction risque thrombo-EMBOLique en AMBUlatoire » a pour objectif l'amélioration de l'équilibre du traitement par AVK chez les patients de 75 ans et plus après mise à disposition d'outils d'éducation, d'alertes et de rappels automatiques, d'aide à la gestion des posologies et d'outils facilitant la collaboration des professionnels de Santé impliqués dans la gestion des traitements par AVK ainsi que celle des patients et des aidants. L'étude est prospective et menée sur un territoire géographique déterminé : le territoire agenais.

Dans un premier temps, l'objectif de notre travail est de décrire la population des patients de 75 ans et plus sur le territoire agenais et surtout d'évaluer l'équilibre du traitement AVK avant la mise en place des outils chez ces patients en FA non valvulaire dont l'indication des AVK est retenue ou maintenue lors de leur hospitalisation dans un des établissements de santé d'Agen.

# ETAT DES LIEUX

## I. La FA

### a) Définition et prévalence

La fibrillation atriale correspond à une activité totalement désynchronisée de l'ensemble des myocytes atriaux. Il en résulte une activité électrique ininterrompue, rapide et irrégulière. La FA est l'arythmie cardiaque la plus fréquente [6].

Elle se définit sur l'ECG selon les caractéristiques suivantes [3]:

- Les intervalles RR' sont irréguliers et ils ne se suivent pas selon un modèle régulier,
- Il n'y a pas d'onde P,
- La longueur d'un cycle atrial est habituellement variable et inférieure à 200 ms. La fréquence atriale est supérieure à 300 bpm.

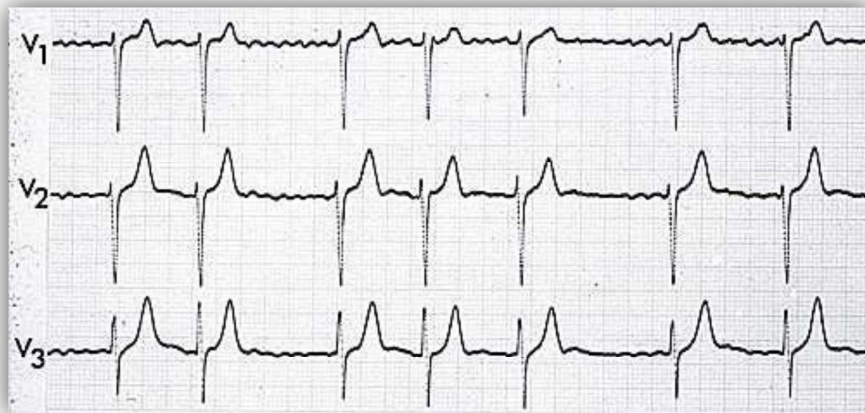


Figure 1: exemple de FA sur ECG

La prévalence de la FA dans le monde se situe entre 1,5 et 2 % de la population. En France, elle est de l'ordre de 0,4 à 1 % dans la population générale.

L'étude européenne Rotterdam menée sur environ 8 000 patients de 55 ans et plus retrouve une prévalence en population générale de 5,5 % [7].

Selon les études, la prévalence estimée peut varier de 0,5 à 4% entre 50 et 69 ans et de 8,8 à 17,8 % chez les patients de 80 ans et plus [7, 8].

La prévalence de la FA augmente de manière significative avec l'âge [9, 10].

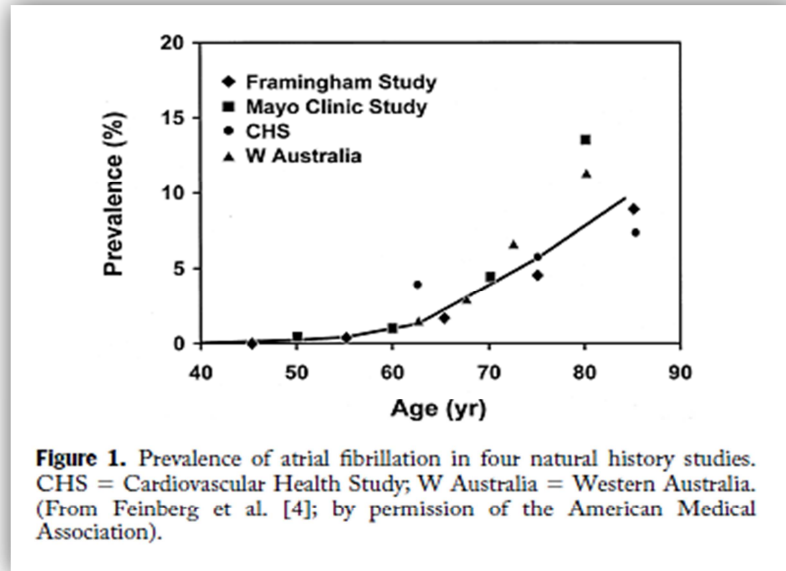


Figure 2: Prévalence de la FA. *Chugh, 2001* [10]

Aux Etats-Unis, il a été estimé par projection de données (étude Olmsted country) que le nombre de personnes en FA pourrait atteindre 12,1 millions d'ici 2050 [11].

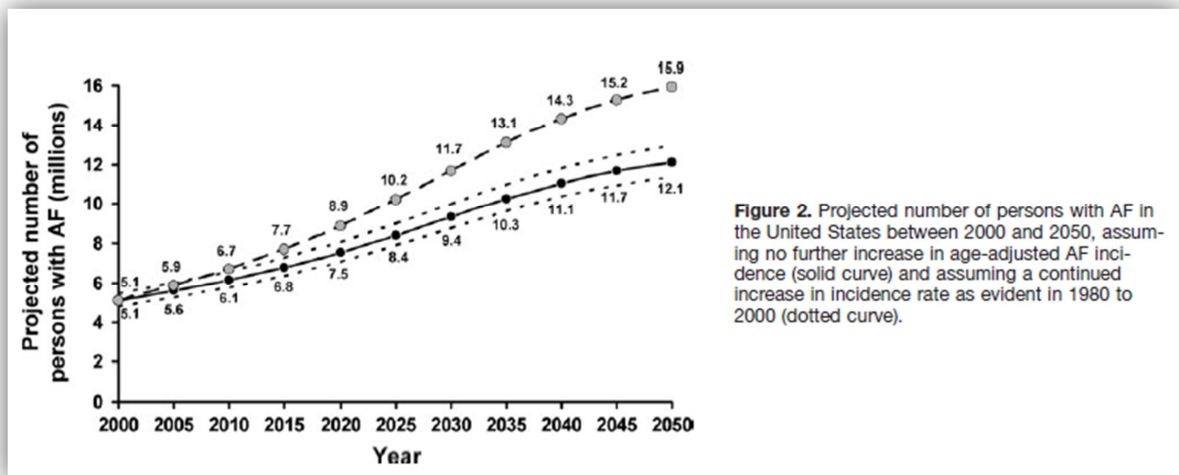


Figure 3: Estimation de la prévalence de la FA. *Miyasaka, 2006* [11]

Pour des raisons inconnues, les hommes ont plus de risque de développer une FA que les femmes [7, 11].



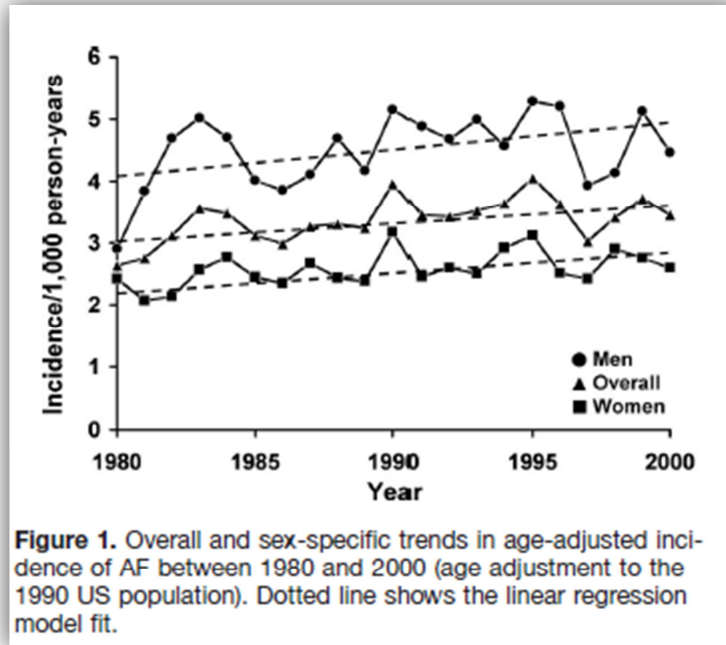


Figure 4: Incidence de la FA en fonction du sexe. Miyasaka, 2006 [11]

## b) Les complications

Les complications de la FA sont de trois ordres :

### ❖ L'insuffisance cardiaque

Lorsque la FA est installée depuis longtemps, elle s'accompagne souvent d'une insuffisance cardiaque congestive et ce d'autant plus s'il y a une cardiopathie sous-jacente.

### ❖ La pré-excitation ventriculaire

La survenue d'un accès de FA peut mettre en jeu le pronostic vital en déclenchant une fibrillation ventriculaire via une voie accessoire (faisceau de Kent) très perméable.

### ❖ Les complications thromboemboliques

## c) FA et complications thromboemboliques

### ❖ Mécanismes

La disparition de l'activité mécanique atriale favorise la formation de thrombi atriaux et particulièrement dans l'oreillette gauche.

Le risque d'embolie dans la circulation systémique est d'autant plus élevé qu'il existe une lésion valvulaire mitrale ou une dilatation de l'oreillette gauche.

Les localisations les plus habituelles sont les migrations cérébrales, notamment l'artère sylvienne droite, ainsi que dans la fourche aortique et dans les artères des membres inférieurs.

#### ❖ Prévalence des AVC ischémiques en cas de FA

La FA est associée à un taux élevé de morbidité et mortalité. Elle augmente par 5 le risque d'évènements thromboemboliques [8]. Et ce risque est d'autant plus important que la personne est âgée. Il passe de 1,5 % entre 50 et 59 ans à 23,5 % entre 80 et 89 ans ( $p < 0,01$ ) [8]. Les sujets âgés sont de loin les patients les plus vulnérables.

Chez les sujets de 75 ans et plus, la FA est la cause la plus fréquente d'AVC ischémique [12].

Comparée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire tel que l'HTA, la coronaropathie et l'insuffisance cardiaque, l'étude Framingham a montré que seul le risque relatif d'AVC en présence d'une FA chez les plus de 80 ans est significatif avec  $p < 0,001$ .

Les auteurs ont montré que la FA est un facteur indépendant de risque de survenu d'un accident vasculaire cérébral [8].

Par ailleurs les AVC secondaires à une FA sont généralement plus étendus, plus invalidants et plus mortels contrairement aux AVC survenus en présence d'un rythme sinusal [13].

A ce jour il n'existe encore aucun registre international sur les patients en FA à risque d'AVC. Depuis 2009 un important registre international GARFIELD est en cours [14]. Il est mené sur 55 000 patients dans 50 pays. Son objectif est de suivre pendant au minimum 2 ans les patients et de décrire leur prise en charge globale : évaluer le taux d'AVC et d'embolies systémiques, d'estimer l'incidence des hémorragies, de suivre les traitements (cause des arrêts, des changements de molécules..) et d'observer les fluctuations des INR.

#### **d) Impact de la FA sur la qualité de vie**

Compte tenu de sa morbi-mortalité, la FA impacte la qualité de vie des patients. Une revue systématique de la littérature en 2006 retrouve que la qualité de vie des patients en FA est moins bonne que celle d'individus en bonne santé ou en population générale [15].

En 2000, la qualité de vie de patients atteints de FA a été comparée à celle de patients atteints de pathologies cardiaques (infarctus, angioplastie coronarienne ou insuffisance cardiaque). On retrouve que la qualité de vie en cas de FA est moins bonne qu'en cas

d'angioplastie coronarienne mais tout aussi mauvaise qu'en présence des autres cardiopathies [16].

Das a montré en 2007 qu'un traitement au long court par AVK chez des patients âgés ( $\geq 75$  ans) en FA, n'affecte pas leur qualité de vie physique ou mentale comparé à la population générale du même âge [16, 17].

## **II. Les AVK**

### **a) Mécanisme d'action et métabolisme**

Quel que soit l'AVK, le mécanisme d'action est commun. Métabolisés par le foie, les AVK agissent en inhibant le complexe vitamine K oxydoréductase (VKOR et VKORC1) [18].

La vitamine K intervient dans la synthèse de 4 molécules pro coagulantes (les facteurs II, VII, IX et X) et de 2 molécules inhibitrices de la coagulation (la protéine C et la protéine S).

Pour être utilisée, la vitamine K issue de l'alimentation doit subir une réduction par la VKORC1.

L'action inhibitrice des AVK sur la VKORC1 conduit à une forme inactive de la vitamine K et aboutit à la formation de facteurs de la coagulation inactifs, appelés les PIVKA (*Protein Induced by Antivitamin K Antagonists*). La vitamine K étant le cofacteur de la carboxylase, la carboxylation de ces facteurs est donc impossible, ce qui les rend incapables de se lier aux phospholipides plaquettaires. Ils sont ainsi à l'origine de l'hypocoagulabilité évaluée par l'INR qui explore les facteurs II, VII, X.

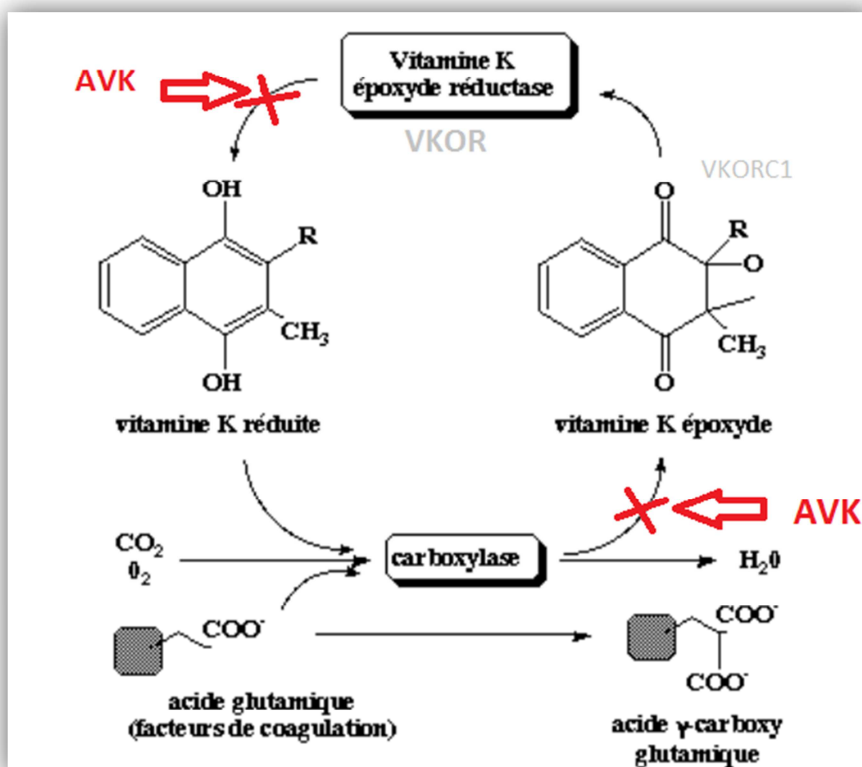


Figure 5: Cycle de la vitamine K et action des AVK. *Université d'Angers* [19]

Les AVK sont éliminés sous forme de dérivés inactifs par les voies biliaire et rénale. Pour les dérivés coumariniques, la principale voie métabolique implique l'enzyme du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9).

### b) Vitamine K et régime alimentaire

Il existe 3 types de vitamines K : K1 contenue dans les végétaux, K2 d'origine animale (dans le lait, le fromage ou le soja fermenté) et K3 produite seulement par synthèse [20]. C'est principalement la vitamine K1 qui intervient dans la carboxylation des facteurs de la coagulation.

La vitamine K1 ne peut être synthétisée par l'homme, elle est uniquement apportée par notre alimentation. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : brocolis, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, épinards, laitue.

Pendant très longtemps il a été conseillé aux patients un régime pauvre, voir restrictif en vitamine K. A ce jour on sait qu'aucun aliment n'est contre indiqué mais l'apport alimentaire en vitamine K doit être le plus régulier possible et sans excès pour ne pas perturber l'équilibre de l'INR [21, 22].

Le jeun et donc l'absence d'apport en vitamine K peuvent eux aussi modifier la dose journalière des AVK.

### **c) La variabilité interindividuelle aux AVK**

De nombreux facteurs modifient la réponse de chaque individu au traitement par AVK : poids, âge, sexe... Ce qui a amené à penser à une origine génétique du métabolisme de la vitamine K.

Les variants génétiques du cytochrome P450 2C9 (principalement les variants : P450 2C9\*2 ou P450 2C9\*3) et le polymorphisme génétique concernant la cible VKORC 1 contribuent à la variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK [18, 22].

Les deux variants du cytochrome P450 2C9 engendrent une dose d'AVK moindre pour un même niveau d'anticoagulation [23].

Des études ont montré que l'analyse combinée des polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 permettrait d'expliquer 30 à 40 % de la variabilité individuelle de la dose à l'équilibre de warfarine, et donc de la réponse au traitement [20].

La dose initiale proposée d'un traitement par AVK est donc déterminée uniquement d'après une moyenne statistique [18].

Plusieurs études se sont intéressées à la variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK, notamment lors de l'introduction d'un traitement par AVK. Mais l'utilité de l'adaptation des doses en fonction du profil génotypique d'un patient n'est pas évidente.

Trois études récentes ont évalué l'impact sur le TTR (Time in Therapeutic Range) de l'utilisation d'un algorithme prenant en compte le profil génotypique du patient lors de la phase d'initiation d'un traitement par AVK [24-26].

L'étude randomisée et multicentrique de Pirmohammed montre une amélioration du TTR dans le groupe génotype-guide par rapport au groupe contrôle (respectivement 67,4 % contre 60,3 %, IC= 95%,  $p < 0,001$ ) [24]. La dose journalière du groupe génotype-guide est calculée par un algorithme en fonction du génotype du patient et celle du groupe contrôle est fixe (> 75 ans, 5mg les 3 premiers jours et < 75 ans 10 mg à J1 puis 5mg J2 et J3).

L'étude multicentrique, en double aveugle, randomisée de Kimmel a comparé l'adaptation initiale des doses d'AVK générée par 2 algorithmes différents : un en fonction du génotype du patient dans le groupe génotype-guide et l'autre en fonction d'éléments cliniques pour le groupe contrôle [25]. Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes ; TTR à 45,2 % dans le groupe génotype-guide contre 45,4% dans le groupe contrôle (IC=95 %,

p=0,91). De plus les auteurs ont même montré une différence significative en faveur de l'algorithme du groupe contrôle lors de l'analyse en sous-groupe dans la population noire.

L'étude simple aveugle et randomisée de Verhoef a comparé 2 algorithmes : un combinant les éléments cliniques et le génotype du patient et l'autre prenant en compte uniquement les éléments cliniques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence (TTR à 61,6 % pour le groupe génotype-guide contre 60,2 % dans le groupe contrôle ; p= 0,52) [26].

L'étude du génotype semble peu bénéfique pour améliorer la prise en charge des patients traités par AVK comparée à son coût [23].

#### d) Les différentes molécules

En France, 3 molécules sont commercialisées sous forme orale. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Dose par comprimé (mg)	Demi-vie (heures)	Sécable en
Coumariniques	Acénocoumarol	Sintron*	4 mg	t1/2 courte (8-9)	4
		Minisintron*	1mg		1
	Warfarine	Coumadine*	2mg et 5 mg	t1/2 longue (35-45)	2
Dérivé de l'indanedione	Fluindione	Previscan*	20mg	t1/2 longue (30)	4

Tableau 1: Caractéristiques des AVK commercialisés. Tableau adapté de l'article de *Debray, 2003 et l'état des lieux sur les anticoagulants de l'ANSM* [1, 18, 27]

Dans la prévention ou le traitement des thromboses, les AVK à demi-vie longue, permettent une meilleure stabilité de l'anticoagulation et sont donc à privilégier.

### e) Efficacité des AVK

A ce jour, il est communément reconnu que les anticoagulants oraux sont les meilleurs traitements pour la prévention du risque thromboembolique en cas de FA.

Selon la méta-analyse de Hart, la warfarine versus placebo diminuent de 64% le risque d'avoir un AVC alors qu'un traitement par aspirine versus placebo ne diminue que de 22 % le risque d'AVC [28].

Les AVK permettent une réduction du risque absolu d'AVC de 2,7 % par an et l'aspirine de 0,8% par an. Ce qui veut dire qu'en prévention primaire, il faut traiter 37 patients par warfarine contre 125 patients par aspirine pendant 1 an pour prévenir d'un AVC.

La warfarine permet de diminuer de 38 % le risque relatif d'AVC par rapport à un antiagrégant.

En considérant que les AVC ischémiques, les AVK versus placebo permettent une diminution de 67 % du risque relatif.

Les AVK sont les molécules de référence dans la prévention thromboembolique. Mais ces derniers sont d'utilisation difficile du fait d'une marge thérapeutique étroite.

En cas de FA, leur efficacité est optimale lorsque l'INR est compris entre 2 et 3 [29, 30].

Une étude post'hoc menée en 2008 montrent que les AVK sont effectivement plus efficaces en terme de réduction du risque thromboembolique qu'un traitement associant aspirine et clopidogrel seulement si le temps passé dans la zone thérapeutique est supérieur à 65% [31].

L'efficacité du traitement par AVK dépend directement du temps passé dans la zone thérapeutique (TTR). Plus le TTR est élevé, moins il y a d'évènements indésirables. Le risque d'AVC diminue de 79 % lorsque le TTR est > 70 % comparé à un TTR < 30 % [32]. Dans cet article, les auteurs recensent sous le terme *stroke* tous les AVC : ischémiques et hémorragiques.

Les patients en FA qui vivent le plus longtemps sans faire d'AVC sont ceux traités par AVK avec un TTR calculé à plus de 61 % [32].

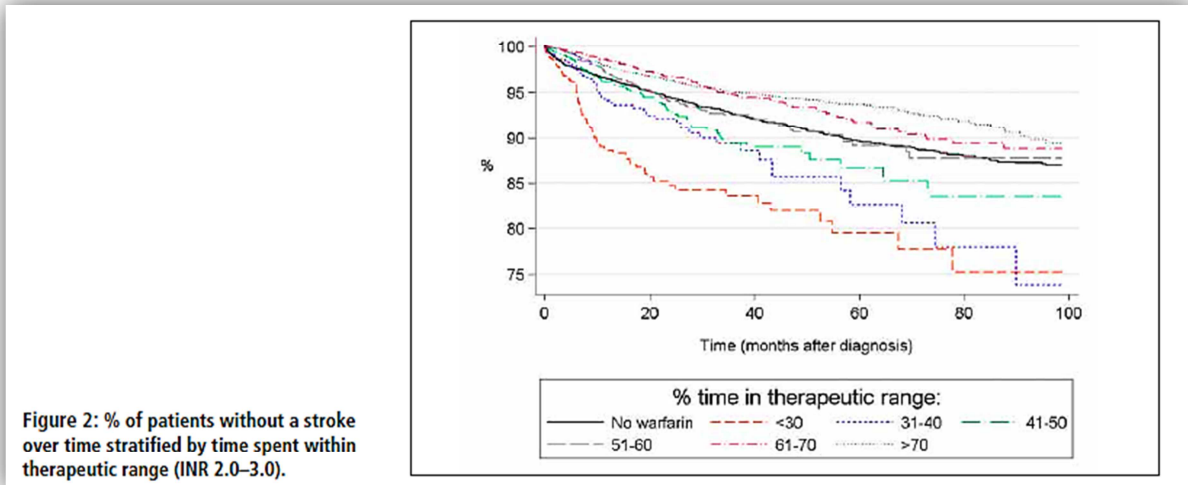


Figure 6: Efficacité des AVK sur le risque d'AVC tous confondus. *Gallagher, 2011 [32]*

### f) Evaluation de l'équilibre des AVK par le calcul du TTR

En 1993, Rosendaal a montré que, sur un large échantillon de patients, l'intervalle de temps séparant deux INR consécutifs, pouvait être divisé en deux périodes d'égale durée : l'une à laquelle on affecte la valeur du premier INR et l'autre, la valeur du second INR. Cela supposait une variation linéaire de l'INR entre deux contrôles consécutifs.

Rosendaal propose ainsi une méthode de calcul du temps passé dans la zone thérapeutique ou TTR (Time in Therapeutic Range) [33].

Exemple de calcul du TTR d'un patient ayant pour comme fourchette thérapeutique 2- 3 pendant une période donnée de traitement [34]

1<sup>ière</sup> étape : on calcule le temps passé dans la fourchette entre chacun des résultats INR :

Exemple pour 2 INR : INR à 2,4 le 1/10/2012 et 3,2 le 17/10/2012

- Calculer la différence de points entre les deux INR (présence d'une augmentation de 0,8 = 3,2-2,4) et calculer le nombre de points compris dans la fourchette thérapeutique ( $3 - 2,4=0,6$ )
- Calculer le pourcentage de points dans la fourchette :  $0,6/0,8 = 75 \%$
- Calculer le nombre de jours dans la fourchette thérapeutique ; 16 jours se sont écoulés entre les 2 INR ;  $16 * 75 \% = 12$  jours.

Le patient a passé 12 jours dans la fourchette et 4 jours en dehors.



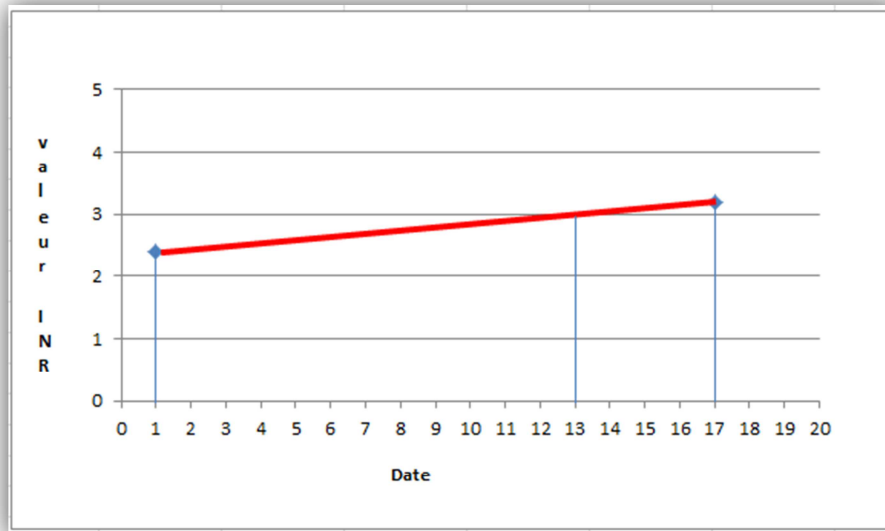


Figure 7: Exemple de calcul du TTR

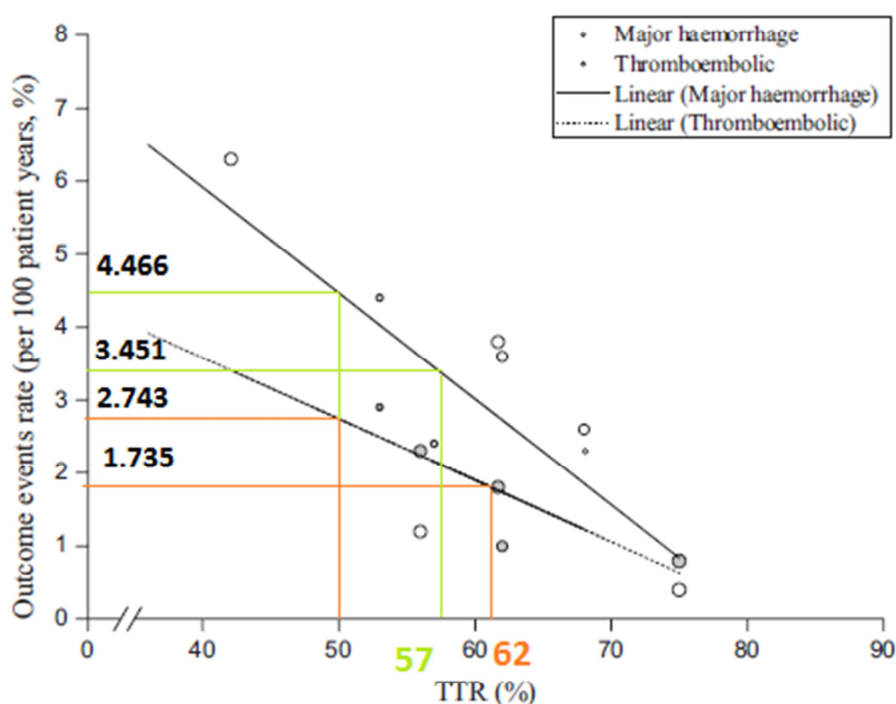
2<sup>ème</sup> étape : on calcule le pourcentage de temps total passé dans la zone thérapeutique qui est égal à la somme du nombre de jours totaux passés dans la zone thérapeutique entre chaque INR divisée par le nombre total de jours de traitement.

Date	INR	Nb de jours écoulés depuis le dernier INR	Différence totale de points entre 2 INR	Nb de points dans la ZT	% de temps dans la ZT	Nb de jours dans la ZT
20/12/2005	3,3					
17/01/2006	2,7	28	-0,6	0,3	50	14
07/02/2006	2,3	21	-0,40	-0,4	100	21
07/03/2006	2,4	28	0,1	0,1	100	28
04/04/2006	2,2	28	-0,2	-0,2	100	28
12/04/2006	1,9	8	-0,3	-0,2	67	5,36
25/04/2006	1,2	13	-0,7	0	0	0
02/05/2006	1,8	7	0,6	0	0	0
15/05/2006	3,9	13	2,1	1	48	6,24
22/05/2006	3,7	7	-0,2	0	0	0
20/05/2006	3,5	8	-0,2	0	0	0
14/06/2006	1,7	15	-1,8	1	56	8,4
23/06/2006	2,4	9	0,7	0,5	57	5,13
25/07/2006	2,5	32	0,1	0,1	100	32
22/08/2006	3,2	28	0,7	0,5	71	19,88
29/08/2006	2,5	7	-0,7	-0,5	71	4,97
19/09/2006	2,3	21	-0,2	-0,2	100	21
Nb total de jour = 273					=193,98	

Tableau 2: Calcul du TTR d'un patient. Tableau adapté de *INR PRO* logiciel d'aide à la prescription de la warfarine, consultable sur internet [34]

Le patient a passé 194 jours dans la zone thérapeutique soit 71 % du temps (= 194/273\*100)  
 Quel que soit le type d'études rétrospective ou prospective, il ressort toujours une corrélation linéaire négative entre le TTR et le nombre d'hémorragies et entre le TTR et le nombre d'AVC ischémiques [35]. Mais cette corrélation n'est statistiquement significative que dans les études rétrospectives.

L'analyse des études rétrospectives montrent qu'une augmentation de 7 % du TTR réduit de 1 % par an les hémorragies majeures et une augmentation de 12 % réduit de 1 % les événements thromboemboliques par an.



**Figure 4.** TTR versus adverse events (weighted by sample size) for retrospective studies. TTR versus major hemorrhage rate (n=9), correlation:  $r=-0.78$ ;  $P=0.006$ ; linear regression:  $Y$  (major hemorrhage rate) =  $11.716 - 0.145X(\text{TTR})$ ,  $R^2=0.61$ ;  $P=0.01$ . TTR versus thromboembolic rate (n=5), correlation:  $r=-0.88$ ;  $P=0.026$ ; linear regression:  $Y$  (thromboembolic rate) =  $6.943 - 0.084X(\text{TTR})$ ,  $R^2=0.77$ ;  $P=0.05$ .

Figure 8: Corrélation linéaire entre le nombre d'évènements et le TTR. Wan,2008 [35]

Ce TTR est maintenant le « gold standard » pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par AVK. Il est utilisé dans tous les essais thérapeutiques utilisant un AVK comme comparateur.

De nombreux auteurs préconisent que seuls les patients dont l'INR se situe pendant au moins 70 % du temps dans la zone thérapeutique ont un traitement efficace et sans danger avec réduction du nombre d'AVC ischémiques et hémorragiques [36]. L'essai clinique ACTIVE W retrouve un bénéfice lorsque le TTR est supérieur à 65 % [31].

### **g) Complications hémorragiques des AVK**

La principale et la plus redoutée des complications des AVK est le risque hémorragique et notamment l'hémorragie cérébrale.

En 2007, les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %) [37]. On estime entre 5 000 et 6 000, le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

Les enquêtes ENEIS 1 et 2 ont mis en évidence que les anticoagulants sont classés en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés aux médicaments) [38].

En 2000, le réseau des CRPV a quantifié le nombre de patients atteints d'hémorragies cérébro-méningées ou médullaires associées à un traitement anticoagulant par AVK et hospitalisés dans les services de neurochirurgie des hôpitaux publics métropolitains (environ 4 700 admissions dans 40 services de neurochirurgie sur des périodes de 15 jours). Plus de 800 hémorragies cérébro-méningées ont été enregistrées (17 % des entrants) ; plus de 8 % de ces hémorragies concernaient des patients traités par AVK [39].

Dans la population générale, l'incidence des accidents hémorragiques mortels sous AVK est estimée entre 0,4 et 0,8 % par an, celle des hémorragies majeures (hémorragies intracrâniennes, fatales ou ayant nécessité une transfusion ou une hospitalisation) entre 1,2 et 7 % par an et celle des hémorragies mineures entre 2 à 24 % par an [22].

En 2003, la méta-analyse de Linkins (33 études prospectives ou essais randomisés avec 4 374 patients-années traités par anticoagulants pour une thrombose veineuse profonde avec INR cible 2 à 3) recense 0,6 à 10 % d'hémorragies graves selon les études. 13,4 % des hémorragies sont fatales ; les hémorragies intracrâniennes représentent 1,15 patients sur 100 patients-années [40].

De plus il existe un sur risque hémorragique sous AVK lié à l'âge [41]. On peut retenir, pour des patients de plus de 75 ans, un risque de saignement majeur entre 2 et 5 % par an.

Comparé à un traitement par aspirine, une méta-analyse sur environ 4 000 patients retrouve une augmentation significative du taux d'hémorragies majeures sous AVK (2,2 % contre 1,3 %;  $p=0,02$ ) mais une augmentation non significative des taux d'AVC hémorragiques et d'hémorragies létales sous AVK (respectivement 0,5 % contre 0,3 %,  $p=0,19$  et 0,4 % contre 0,2 %,  $p=0,16$ ) [42]. Et l'analyse en sous-groupe révèle aussi que le risque hémorragique est significativement plus élevé chez les patients de 75 ans et plus (3,2 % contre 1,5 %). Comme le risque d'hémorragies majeures augmente de 0,9 % sous AVK, lorsqu'on traite 1 000 patients par AVK au lieu de l'aspirine, on prévient 23 AVC ischémiques et on cause 9 hémorragies majeures supplémentaires.

Le risque hémorragique des AVK augmente :

- Avec l'âge,
- Dans les 90 premiers jours suivant l'introduction des AVK [43, 44],
- Avec la durée de l'anticoagulation [41],
- Si l'INR est supérieur à 4 [41, 44],
- Au décours d'une hospitalisation : modification des thérapeutiques : ajout ou introduction et présence de pathologies intercurrentes,
- En cas d'éducation insuffisante du patient ou de son entourage aux AVK [45].

On ne peut affirmer de lien entre le risque hémorragique et le type de molécules AVK utilisées [43].

### **III. Evaluation de la balance bénéfique/risque**

Les dernières recommandations relatives à la prise en charge de la FA datent principalement de 2010 avec une mise à jour en 2012. Que ce soit les directives canadiennes ou européennes, il est recommandé de stratifier le risque thromboembolique et le risque hémorragique chez tous les patients porteurs de FA.

D'après les données de la littérature, on estime qu'environ 50 % des patients en FA qui devraient être traités par des anticoagulants ne le sont pas. L'étude de Hylek montre que parmi les patients en FA non traités, 83 % présentent pourtant 2 facteurs de risque thromboembolique [5]. Les facteurs de risque utilisés étant ceux décrits par le score CHADS2 présenté dans le tableau 2. Chez les patients de 80 ans et plus, la principale raison la plus souvent évoquée est les chutes.

## a) Les scores d'évaluation

### *Evaluation du risque thromboembolique*

L'European Society of Cardiology (ESC) identifie plusieurs facteurs de risque thromboembolique [3] :

- ❖ Des facteurs peu validés :
  - Thyrotoxicose,
  - Pathologie rénale chronique : protéinurie, débit de filtration glomérulaire inférieur à 45mL/min.
  
- ❖ Des facteurs de risque modéré :
  - Age supérieur ou égal à 75 ans,
  - Hypertension artérielle (HTA),
  - Insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère (définie arbitrairement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %),
  - Diabète,
  - Critères échographiques (échocardiographie trans-oesophagienne) :
    - ⌘ présence d'un thrombus dans l'oreillette gauche,
    - ⌘ signes d'artériopathie : plaques d'athérome visibles dans l'aorte descendante, écho-contraste spontané, diminution des vitesses sanguines ( $\leq 20$  cm/sec),
  - Sexe féminin,
  - Age compris entre 65 et 74 ans,
  - Coronaropathie (angor et/ou IDM).
  
- ❖ Des facteurs de risque élevé :
  - Age supérieur ou égal à 75 ans,
  - Antécédent thromboembolique (AVC, AIT ou embolie systémique),
  - Valvulopathie (notamment rétrécissement mitral), prothèse valvulaire.

De nombreux scores d'évaluation du risque thromboembolique ont fait l'objet de publications. Du fait de sa facilité d'utilisation et de mémorisation, c'est le score CHADS2 qui est validé et recommandé par l'ESC. Il est utilisé dans toutes les publications internationales.

En 2001, Gage [46] a créé ce score : CHADS2 : acronyme de « recent Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack ».

Il résulte de la combinaison de deux systèmes de classification déjà établis :

- un premier (Atrial Fibrillation Investigators) regroupant comme facteurs de risque l'âge, l'HTA, les ATCD d'AVC ischémique ou d'AIT et le diabète,
- et un deuxième (investigateurs de la Stroke Prevention and Atrial Fibrillation) regroupant comme facteurs de risque : l'HTA supérieure à 160 mmHg, les ATCD d'AVC ischémiques, des signes récents d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance cardiaque diagnostiquée par échographie, l'âge supérieur ou égal à 75 ans et le sexe féminin.

		Nombre de points
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque récente	1
<b>H</b>	HTA	1
<b>A</b>	Age $\geq$ 75 ans	1
<b>D</b>	Diabète	1
<b>S</b>	ATCD d'AVC ou AIT	2

Tableau 3: Score CHADS2. Gage, 2001 [46]

Le score maximum est de 6 points. Tous les items comptent un point sauf l'ATCD d'AVC qui compte 2 points.

L'item HTA est considéré comme présent dès lors qu'il existe un antécédent d'HTA, même si la tension artérielle est bien contrôlée sous traitement.

En 2010, l'ESC a validé un nouveau score prédictif du risque thromboembolique : le CHA2DS2-VASc. Il a été publié par LIP en 2010 [47]. Il prend en compte des facteurs de risque non majeurs comme l'insuffisance cardiaque définie par une fraction d'éjection inférieure à 40 %, le sexe féminin, l'âge entre 65 et 74 ans et la présence de pathologies vasculaires (ATCD d'infarctus, artériopathie périphérique et plaques d'athérome aortique).(voir tableau 3)

Ce score évalue le risque d'AVC ischémiques chez les patients en FA en fonction de leurs facteurs de risque et ceci de façon encore plus pertinente que le score de CHADS2 [48].

		Nombre de points
<b>C</b>	Insuffisance cardiaque récente ou FEVG <40%	1
<b>H</b>	HTA	1
<b>A</b>	Age ≥75 ans	2
<b>D</b>	Diabète	1
<b>S</b>	ATCD d'AVC ou AIT ou maladie thromboembolique	2
<b>V</b>	Maladies vasculaires (infarctus du myocarde antérieur, maladie artérielle périphérique, plaques d'athérome aortique)	1
<b>A</b>	Age entre 65 et 74 ans	1
<b>Sc</b>	Sexe féminin	1

Tableau 4: Score CHA2DS2-VASc. *Lip*, 2010 [47]

Le score maximum est de 9 points. Tous les items valent pour un point sauf deux items : âge supérieur ou égal à 75 ans et ATCD d'AVC qui comptent pour deux points en raison de leur risque thromboembolique majeur.

#### *Evaluation du risque hémorragique*

Il existe plusieurs scores d'évaluation du risque hémorragique chez les patients en FA. Les plus connus et validés sont les scores HEMORR2HAGES, ATRIA et HASBLED.

En 2006, Gage a rassemblé les principaux facteurs de risque hémorragique cités dans la littérature et a ainsi proposé le score HEMORR2HAGES qui permet d'évaluer le risque d'hémorragie majeure chez les patients en FA en fonction de leurs facteurs de risque [49]. L'acronyme HEMORR2HAGES signifie : Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and history of Stroke.

Deux points sont attribués en cas d'antécédent d'hémorragie majeure définie par une hémorragie fatale et/ou une hémorragie intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de loge et/ou une hémorragie entraînant une chute du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires.

Un point est attribué pour chacun des autres items :

- Insuffisance rénale chronique (clairance <15 ml/min ou créatininémie >221 µmol/l) ou hépatique (insuffisance hépatique terminale ou cirrhose),

- Ethylisme,
- Néoplasie,
- Age supérieur à 75 ans,
- Trouble de la crase sanguine (plaquettes <150 000 ou >450 000, diminution de fonction plaquettaire, leucémie, maladie de Willebrand) ou utilisation d'aspirine,
- HTA,
- Anémie,
- Facteurs génétiques : présence des cytochromes P450 2C9\*2 ou P450 2C9\*3,
- Risque excessif de chute : démence, maladie neuropsychiatrique, syndrome vertigineux,
- AVC ou AIT.

Les patients sont considérés à haut risque hémorragique lorsque le score est supérieur ou égal à 4.

En 2011, Fang a publié une étude présentant un autre score d'évaluation du risque hémorragique : le score ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) [50].

Les facteurs de risque évalués dans ce score sont :

- L'anémie : c'est-à-dire un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme (3 points),
- Une maladie rénale sévère définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min (3 points),
- L'âge supérieur ou égal à 75 ans (2 points),
- Un ATCD d'hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale (1 point),
- L'HTA (1 point).

Les patients sont considérés à haut risque lorsque le score est supérieur ou égal à 5.

En 2010, Pisters a décrit le score HASBLED suite à l'observation d'une cohorte de plus de 3 900 patients européens [51]. L'acronyme HASBLED signifie Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly.

Le score HASBLED permet une estimation du risque annuel de saignement majeur défini par une hémorragie nécessitant une hospitalisation, et/ou une transfusion, et/ou causant une chute de l'hémoglobine d'au moins 2g/dl et/ou une hémorragie intracrânienne.



		Nombre de points
<b>H</b>	HTA >160	1
<b>A</b>	Anomalie de la fonction rénale (dialyse, transplantation ou créatininémie $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ )	1 ou 2
<b>A</b>	Anomalie hépatique : maladie hépatique chronique, bilirubinémie >2 x la normale, ASAT ALAT ou PA >3 x la normale	
<b>S</b>	ATCD d'AVC	1
<b>B</b>	ATCD d'hémorragie, anémie...	1
<b>L</b>	INR labile TTR <60%	1
<b>E</b>	Age >65 ans	1
<b>D</b>	Prise d'alcool ou médicaments (AINS ou antiagrégants plaquettaires)	1 ou 2

Tableau 5: Score HASBLED. *Pieters*, 2010 [51]

Le score maximum est de 9 points.

Le risque de saignement augmente quand le score augmente comme le montre le tableau suivant produit à partir des données de l'étude de *Pieters* [51].

Score HASBLED	Saignements majeurs (%)
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,50

Tableau 6: risque d'hémorragies majeures en fonction du score HASBLED. *ESC Guidelines*, 2010 [3]

Un score supérieur ou égal à 3 indique un risque élevé de saignement et doit alerter le médecin sur la nécessité d'une certaine prudence et d'un examen régulier du patient après initiation du traitement antithrombotique, que ce soit avec les AVK ou l'aspirine [3].

Le score HEMORRA2GE est très complexe et donc impossible à appliquer dans la pratique courante puisqu'il demande notamment une analyse génétique.

Le score ATRIA est plus simple que le score HEMORRA2GE mais est considéré comme moins pratique que l'HASBLED par l'ESC.

De plus, le score HASBLED s'est révélé dans une récente étude plus performant pour prédire le risque d'hémorragie majeure comparé au score ATRIA [52].

Jusqu'en 2010, l'ESC ne proposait aucun score pour l'évaluation du risque hémorragique. En 2010, elle conseille l'utilisation du score HASBLED pour l'évaluation de ce risque chez les patients en FA avant la mise en route d'un traitement par AVK. Ce qu'elle confirme et recommande en 2012 [53].

### b) Interprétation des scores en pratique clinique

Dans ses lignes directives de 2010, l'ESC recommande dans un premier temps l'évaluation du risque thromboembolique par le calcul du score CHADS2.

Il a été démontré une corrélation nette entre ce score et le taux d'AVC comme le montre le tableau ci-dessous extrait de la recommandation de l'ESC. Le taux d'AVC augmente d'autant plus que le CHADS2 augmente.

**Table 7 CHADS<sub>2</sub> score and stroke rate**

CHADS <sub>2</sub> score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate (%/year) <sup>a</sup> (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

<sup>a</sup>The adjusted stroke rate was derived from the multivariable analysis assuming no aspirin usage; these stroke rates are based on data from a cohort of hospitalized AF patients, published in 2001, with low numbers in those with a **CHADS<sub>2</sub> score** of 5 and 6 to allow an accurate judgement of the risk in these patients. Given that stroke rates are declining overall, actual stroke rates in contemporary non-hospitalized cohorts may also vary from these estimates. Adapted from Gage BF et al.<sup>50</sup>

AF = atrial fibrillation; CHADS<sub>2</sub> = cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

Figure 9: Risque d'AVC en fonction du score CHADS2. ESC Guidelines, 2010 [3]

Ce score CHADS2 permet de classer les patients en 3 zones à risque d'AVC.

Score CHADS2	Risque d'AVC
0	Faible
1 à 2	Modéré
>2	élevé

Tableau 7: Stratification du risque d'AVC

Selon les recommandations européennes de 2010 [3] :

- ❖ Tous les patients ayant un score CHADS2  $\geq 2$  sont à haut risque d'AVC et doivent être traités par anticoagulants oraux en l'absence de contre-indication,
- ❖ Si le score CHADS2 est  $< 2$ , il faut ajuster l'estimation du risque en calculant le score CHA2DS2-VASc. Un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  nécessite un traitement par anticoagulants oraux en l'absence de contre-indication.

Scores		Choix du traitement
CHADS2 $\geq 2$		<b>Anticoagulants oraux</b>
CHADS $< 2$	CHA2DS2-VASc $\geq 2$	<b>Anticoagulants oraux</b>
CHADS $< 2$	CHA2DS2-VASc = 1	<b>Anticoagulants oraux</b> ou aspirine , en privilégiant l'anticoagulation
CHADS $< 2$	CHA2DS2-VASc = 0	<b>Abstention thérapeutique</b> ou aspirine, en privilégiant l'abstention

Tableau 8: Résumé des indications thérapeutiques selon les recommandations européennes de 2010 [3]

L'âge supérieur ou égal à 75 ans est un facteur de risque majeur d'AVC ischémique. Pour un patient de 75 ans et plus sans autre facteur de risque cardiovasculaire, le score CHA2DS2-VASc est au moins égal à 2. Donc tous les patients de 75 ans et plus ont une indication de traitement par anticoagulants oraux, en l'absence de contre-indication.

En 2012, l'ESC apporte quelques précisions sur la stratification du risque thromboembolique et met l'accent sur l'identification des patients à très faible risque, nommés les « truly low-risk » : c'est-à-dire les patients, homme ou femme, de moins de 65 ans avec une FA isolée, sans autre facteur de risque (CHA2DS2-VASc = 0). Ce groupe de patients est important à

identifier car ceux sont les seuls qui ne nécessitent pas de traitement anticoagulant. C'est pour cela que l'ESC privilégie l'utilisation du score CHA2DS2-VASc qui a une meilleure capacité que le CHADS2 à les identifier.

D'autre part, l'ESC rappelle que les antiagrégants plaquettaires ne doivent être proposés que chez les patients qui refusent les anticoagulants oraux ou qui ne les supportent pas pour des raisons autres que des saignements.

Au final, la majeure partie des patients en FA doivent, en l'absence de contre-indication, bénéficier d'un traitement anticoagulant sauf :

- Les patients avec un score CHA2DS2-VASc=0,
- Et les femmes de moins de 65 ans en FA avec un score CHA2DS2-VASc=1 uniquement du fait de leur sexe féminin.

Un score HASBLED élevé (supérieur ou égal à 3) ne constitue pas une contre-indication à la mise route d'un traitement anticoagulant et ne permet pas de choisir une molécule plutôt qu'une autre : aspirine ou anticoagulants oraux.

Chez les patients à haut risque hémorragique, la prudence et des examens cliniques réguliers sont nécessaires ainsi que des efforts pour corriger les facteurs de risque de saignement potentiellement réversibles.

#### **IV. Les outils visant à améliorer la sécurité et l'efficacité des AVK**

Différents outils sont disponibles et validés pour réduire les complications liées aux traitements AVK.

##### **a) L'éducation thérapeutique**

L'ANSM a engagé un programme de prévention des accidents médicamenteux et a publié des recommandations sur le bon usage des AVK [54]. Lors de la prescription et de la délivrance d'un traitement par AVK, elle recommande que :

- Tous les patients soient suffisamment éduqués et informés,
- Un carnet d'information et de suivi soit remis au patient.

L'éducation thérapeutique doit au moins porter sur 3 notions essentielles :

- Prendre sans oubli son traitement à heure fixe,
- Effectuer régulièrement le contrôle de l'INR,

- Connaître les situations exposant à un déséquilibre du traitement et les signes évocateurs de surdosage.

Dans la région grenobloise, un programme d'éducation thérapeutique Educ'AVK a fait ses preuves [55].

Ce programme a fait l'objet de 2 études : une première en milieu hospitalier qui a permis de mettre au point le processus d'éducation et de développer ses outils puis une autre randomisée et multicentrique chez des patients sous AVK pour une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Dans l'étude prospective randomisée, Pernot a observé un risque 3 fois plus faible de présenter un accident hémorragique et/ou une récurrence thrombotique pour les patients ayant suivi le programme d'éducation. Il constate aussi un meilleur niveau de connaissance sur le traitement dans le groupe expérimental.

L'intervention éducative a consisté en une seule séance individuelle et adaptée en fonction du patient, durant de trente à quarante-cinq minutes conduite par un pharmacien, une infirmière ou un médecin. Ces professionnels ont reçu au préalable une formation.

Lors de la séance d'éducation les thèmes abordés et/ou expliqués sont :

- La maladie et ses principales complications,
- Le style de vie des patients et leurs connaissances sur la maladie et le traitement AVK,
- L'objectif du traitement anticoagulant,
- Les bénéfices et les risques du traitement,
- La surveillance biologique par l'INR,
- Les interactions médicamenteuses,
- Les interactions des AVK avec les aliments,
- Les conduites à tenir en cas d'oubli de traitement, de saignement et de prise de nouveaux médicaments.

D'autres thèmes sont abordés avec certains patients tels que la contraception, les voyages et le pratique sportive.

Les informations sont dispensées à l'aide de supports visuels, brochures et dessins.

Il est ensuite remis au patient un carnet d'information et de suivi spécifique de la maladie thromboembolique et du traitement AVK. Ce carnet reprend les notions abordées pendant la séance d'éducation et permet d'inscrire les résultats des INR.

Cette étude a permis de généraliser la méthode éducative à plus grande échelle dans le cadre d'un réseau ville-hôpital dans la région de Grenoble : le réseau Granted [56]. Tous les patients traités par AVK quel que soit leur pathologie peuvent suivre ce programme d'éducation.

Depuis juin 2013, les pharmaciens d'officine ont signé un accord avec l'assurance maladie où ils s'engagent dans l'accompagnement des patients traités par AVK. Ce suivi doit comprendre :

- Un entretien à l'instauration du traitement avec remise du carnet d'information et de suivi de l'ANSM [57],
- La réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des AVK et contrôle la réalisation de l'INR,
- En cas de besoin, avec l'accord du patient, la prise de contact avec le prescripteur.

Pour structurer les entretiens, l'assurance maladie a établi un guide d'accompagnement des patients sous AVK et une fiche de suivi des patients élaborés à partir des documents de l'ANSM [58, 59]. L'objectif est d'informer les patients sur :

- Les principes du traitement : son rôle, son indication, sa marge thérapeutique étroite, ses risques, ses modalités d'administration, l'importance de l'observance et la conduite à tenir en cas d'oubli,
- Les principes de la surveillance biologique : notion d'INR cible, les rythmes et horaires des contrôles,
- Les signes d'alerte évoquant un surdosage et la conduite à tenir en leurs présences,
- Les risques d'interactions médicamenteuses et alimentaires,
- La nécessité de signaler à tous professionnels de santé la prise d'AVK.

## **b) Les logiciels d'aide à la prescription**

De nombreux logiciels d'aide à la prescription des AVK ont été élaborés ; on peut citer Coumadin Dupont-Pharm, Antim, Previscan Procter&Gamble, Parma, Sintromac, Raid-pro, Dawn-AC, INRPro, Vous n'AVK.

Ces logiciels ont montré dans plusieurs études qu'ils étaient plus performants qu'un médecin entraîné aux managements des AVK.

En 1998, Pollers a réalisé une étude multicentrique randomisée pour évaluer les bénéfices apportés par un logiciel d'aide à la prescription (DAWN-AC) par rapport à une prise en charge traditionnelle par une équipe spécialisée en anticoagulants [60]. La moyenne du temps passé dans la zone thérapeutique passent de 53,2 % dans le groupe géré par les médecins à 63,3 % dans le groupe géré par le logiciel.

En 2001, Manotti a réalisé une étude multicentrique et randomisée dans 5 cliniques d'anticoagulants pour comparer les bénéfices apportés par un logiciel d'aide à la prescription (PARMA program) par rapport à une prise en charge traditionnelle par des médecins spécialisés [61]. L'étude analyse 2 phases : l'initiation correspondant aux 3 premiers mois de traitement (335 patients) et la phase d'équilibre du traitement (775 patients-années). Les patients gérés par le logiciel atteignent, lors de la phase d'initiation, plus rapidement un état stable et pendant la phase d'équilibre passent plus de temps dans la zone thérapeutique (71,2 % versus 68,2 %).

En 2007, Héritier confirme l'intérêt de l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription. La mise à disposition gratuite du logiciel Vous n'AVK a permis d'augmenter le temps passé dans la zone thérapeutique de 58,5 % à 71,8 % au prix d'une légère augmentation non significative du nombre d'INR. Ce logiciel avait été utilisé par 760 médecins généralistes volontaires pendant 6 mois sur près de 2 900 patients (âge moyen 73 ans  $\pm$  13 ans) [62].

Le laboratoire Merck-Serono a mis à la disposition des médecins prescripteurs un logiciel présenté sous la forme d'une calculette : INRPlus, comme outil d'aide à la prescription du Previscan\*. Il permet de gérer jusqu'à 50 patients. Son petit format et donc son transport plus facile font de lui un outil intéressant. INRPlus est une version modifiée du logiciel Vous n'AVK. La récente étude d'Imbert n'a pas retrouvé d'amélioration du TTR dans le groupe utilisant la calculette INRPlus. Mais on note que dans le groupe INRPlus il y a plus de patients avec un TTR supérieur à 60 % [63]. La calculette était utilisée par des médecins généralistes formés à l'outil.

### **c) L'automesure**

La surveillance régulière de l'INR est nécessaire lors de la prise d'AVK et permet d'améliorer le temps passé dans la zone thérapeutique.

Les dispositifs d'automesure de l'INR sont des lecteurs 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.

L'automesure a prouvé son efficacité dans plusieurs études. En 2006 une méta-analyse, portant sur 11 essais randomisés avec plus de 6 000 patients a évalué l'automesure de l'INR dans le cadre d'un traitement par AVK [64]. Les appareils d'automesure utilisés sont Coaguchek, Pro time microcoagulation et Coumatrak monitor. Les auteurs ont montré une réduction significative du nombre d'événements thromboemboliques dans les groupes qui

utilisent l'automesure. Malgré un petit nombre de patients (n=99), ils ont montré une réduction de la mortalité chez les patients âgés de 85 ans et plus pratiquant l'automesure.

Toutefois l'automesure n'est pas envisageable chez tous les patients. Les auteurs précisent que même en tenant compte des critères d'exclusion, 50 à 80 % des patients éduqués à l'automesure ne veulent ou ne peuvent pas réaliser cette automesure.

L'utilisation d'un appareil d'automesure est plus difficile techniquement que celle d'un appareil de lecture de glycémie. Le sang prélevé ne doit pas être partiellement activé ou coagulé, ce qui se produit si l'afflux de sang est trop lent ou insuffisant. Les résultats seront erronés si :

- Pour extraire une goutte du sang du doigt, le patient écrase ou comprime le doigt piqué,
- La goutte de sang n'est pas déposée sur la bandelette dans les 15 secondes suivant la piqûre. (voir manuel d'utilisation de l'appareil Coaguchek XS).

En 2008, l'HAS [65] a établi une revue de la littérature concernant l'intérêt clinique de l'automesure (analyse de 29 études dont la méta-analyse de Heneghan [64]). L'efficacité de l'automesure se traduit selon les études par une amélioration du temps passé dans la zone thérapeutique ainsi qu'une diminution du risque d'hémorragies majeures, d'incidents thromboemboliques majeurs et des décès.

Depuis 2008, 2 appareils de mesure sont commercialisés en France : Coaguchek XS et INRatio. En Belgique, en Italie ou en Allemagne ses appareils sont largement utilisés et facilement disponibles depuis plusieurs années.

A ce jour, ces 2 appareils d'automesure sont remboursés par l'assurance maladie pour les enfants traités au long court par AVK compte tenu notamment des difficultés souvent rencontrées pour réaliser les prélèvements sanguins veineux.

#### **d) Les cliniques des anticoagulants**

Afin de réduire les complications liées aux AVK, des cliniques d'anticoagulants (CAC) ou des centres de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA) ont été construits. La première CAC fut créée aux Pays-Bas en 1949, puis elles se sont développées dans de nombreux pays comme l'Italie, l'Allemagne, l'Amérique du Nord, l'Espagne, l'Angleterre. La première structure française a vu le jour à Toulouse qu'en 1998.



Ces structures sont adaptées et spécialisées dans la gestion et la surveillance des traitements anticoagulants, elles ont un rôle double :

- La gestion des traitements anticoagulants avec l'adaptation des posologies,
- L'éducation thérapeutique des patients.

L'éducation thérapeutique comporte un programme d'éducation structuré qui s'appuie sur une documentation adaptée (brochures, supports visuels) et des mises en situation ; le tout délivré par des professionnels formés et entraînés. Pour l'adaptation des posologies, elles utilisent des logiciels d'aide à la prescription.

Les CAC combinent donc 2 approches validées pour la réduction des risques liés aux traitements AVK.

Plus de 70 % du temps est passé dans la zone thérapeutique cible dans 31 des 37 CAC en Hollande, et 67 % dans une étude américaine, alors que ce temps est estimé entre 50 et 60 % lors d'un suivi traditionnel [66].

# ORIGINE DE L'ETUDE FAREMBOL-AMBU

## I. Principaux résultats du projet FAREMBOL

Le projet FAREMBOL porte sur les pratiques des établissements de santé de la région aquitaine. Il s'est déroulé en 2 étapes entre mai 2012 et novembre 2013 avec une évaluation avant et une après la mise en place d'outils d'aide à la prescription et à la sécurité d'utilisation des AVK.

Ces outils ont été élaborés par un groupe de travail composé de divers professionnels de santé. Ils sont composés d'une fiche de synthèse sur la prescription et la gestion des AVK, un courrier de sortie d'hospitalisation standardisé à destination du médecin traitant reprenant les informations essentielles au suivi du patient sous AVK, des schémas d'initiation et de stabilisation pour la coumadine et le previscan, un document d'informations sur la maladie et le traitement destiné aux patients, un plan d'action individualisé et un document visant à améliorer le dialogue éducatif entre les professionnels de santé et les patients (voir ces outils en annexe 1). L'intervention comprend aussi l'amélioration de la communication entre les professionnels de santé avec l'utilisation dès que possible de la messagerie sécurisée du dossier médical partagé et la mise en place d'action de communication et des visites aux professionnels.

L'« évaluation avant » a porté sur 1 261 patients et l'« évaluation après » sur 413 patients.

Le projet FAREMBOL a permis d'évaluer le profil de risque thromboembolique et hémorragique chez les patients de 75 ans et plus en FA. Cette population est effectivement une population fragile du fait de son haut risque thromboembolique, comme le montre la figure 10. Plus de 40 % des patients ont un score CHA2DS2-VASc supérieur à ou égal à 5. Et plus de 30 % des patients ont un score HASBLED supérieur ou égal à 3.

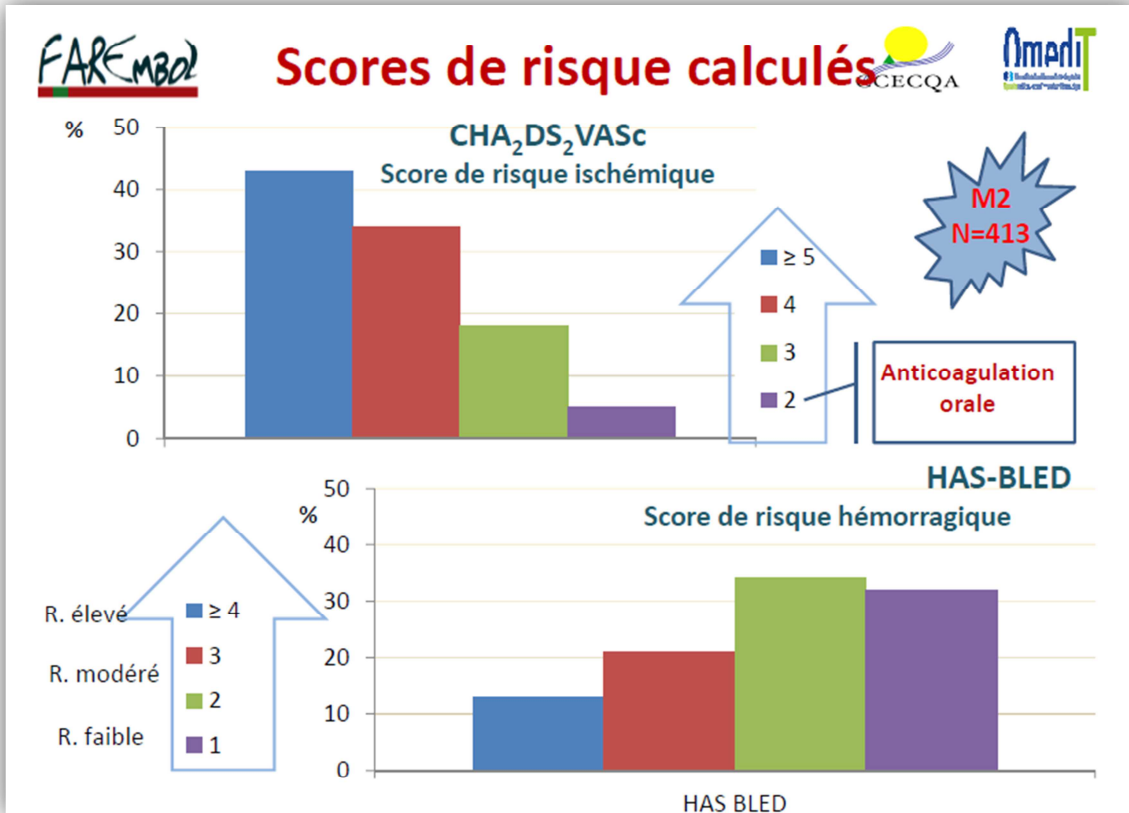


Figure 10: stratification du risque thromboembolique et hémorragique chez les patients de 75 ans et plus inclus dans le projet FAREMBOL lors de l' « évaluation après ». Figure extraite du diaporama de fin de projet réalisé par le CECQA et l'OMEDIT.

L' « évaluation avant » montre que :

- 81 % des patients sortent avec un traitement antithrombotique : AVK 85 % (fluindione 87 % et minisintron 3 % et pas de coumadine), antiagrégants plaquettaires 36 %, héparines 11 % et AOD 2 %,
- L'évaluation du bénéfice/risque du traitement antithrombotique n'est retrouvée que dans 30 % des dossiers médicaux, et elle est basée dans 91 % des cas sur une discussion/réflexion. Le calcul des scores CHA2DS2-VASC et HASBLED est peu présent dans les dossiers (2,54 % de l'ensemble des dossiers pour le score CHA2DS2-VASC et 1,5 % pour l'HASBLED),
- Seuls 24 % des courriers de sortie indiquent clairement l'évaluation du bénéfice/risque, 19 % des courriers renseignent sur l'INR cible et 39 % indiquent la date du prochain contrôle,
- 13,6 % des patients reçoivent une information sur leur traitement, 8 % une éducation thérapeutique et 6,3 % des patients sortent avec un carnet de suivi des AVK.

Les principaux résultats avant/après sont :

- Augmentation de l'utilisation des scores CHA2DS2-VASc et HASBLED mais pas d'amélioration de la traçabilité de la réflexion sur le bénéfice/risque,
- Instauration à dose moindre de la fluindione chez ces sujets âgés,
- Moins de prescription d'AVK et d'antiagrégants plaquettaires mais plus de prescription d'AOD lors de la sortie d'hospitalisation,
- Coordonnées des différents professionnels de santé responsables du traitement AVK (médecins traitants, pharmaciens, biologistes et infirmières) davantage présentes dans les dossiers et création de dossiers médicaux partagés,
- Renforcement de l'éducation des patients et remise plus fréquente du carnet de suivi des AVK,
- Présence de plus d'informations concernant le traitement AVK dans le courrier de sortie (voir annexe 2 : Synthèse des résultats du projet FAREMBOL, diapositives extraites du diaporama de fin de projet).

## **II. Elaboration de l'étude FAREMBOL- AMBU**

Suite au projet FAREMBOL mené par le CCECQA et l'OMEDIT dans les établissements de santé de la région aquitaine, nous avons voulu étendre la réflexion au suivi ambulatoire des patients, d'où l'acronyme FAREMBOL-AMBU.

L'étude FAREMBOL- AMBU est donc une extension spécifique du projet FAREMBOL sur le territoire agenais.

En observant ce qui se faisait sur la région aquitaine en matière d'anticoagulants, nous avons été mis en relation avec le Dr Cambus Jean-Pierre, médecin hématologue sur Toulouse. S'intéressant aux patients traités par AVK, il a créé dans les années 2000, un logiciel d'aide à la prescription et la gestion des AVK : LOGICAVK. Ce logiciel est utilisé par des réseaux fermés de médecins notamment la clinique des anticoagulants sur Toulouse et a fait ses preuves en matière d'amélioration de l'équilibre des patients sous AVK [67]. Il a donc été décidé, dans la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude FAREMBOL-AMBU, de proposer aux médecins généralistes d'utiliser ce logiciel.

L'objectif de FAREMBOL-AMBU est la réduction du risque thromboembolique et hémorragique via l'amélioration de l'équilibre des AVK chez des patients de 75 ans et plus en FA suivi en ambulatoire après mise à disposition de différents outils.

La 1<sup>ière</sup> partie de FAREMBOL-AMBU, notre travail de thèse, a pour but l'évaluation de l'équilibre du traitement AVK avant la mise en place des outils d'amélioration et la description de la population des patients de 75 ans et plus sur le territoire agenais.

# MATERIELS ET METHODES

## I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique décrivant la population de 75 ans et plus résidant sur le territoire agenais et objectivant le TTR.

## II. Population cible: les patients

Les critères d'inclusion sont :

- Age supérieur ou égal à 75 ans,
- Admission au décours d'une hospitalisation dans un service de médecine du CH ou des services de cardiologie de la clinique Saint Hilaire d'Agen,
- Patient porteur d'une fibrillation atriale non valvulaire déjà traitée ou traitement initié lors de l'hospitalisation,
- Patient hospitalisé durant l'année 2012,
- Hospitalisation inférieure ou égale à 15 jours,
- Patient ayant choisi un laboratoire d'analyses médicales qui participe à l'étude,
- Patient domicilié dans la zone géographique retenue (annexe 3).

Les critères de non inclusion :

- Patient n'effectuant pas leurs INR dans un des deux laboratoires participant à l'étude,
- Patient dont moins de 2 INR sont disponibles pour le calcul du TTR,
- Patient ayant refusé l'exploitation de ses données médicales,
- Patient hospitalisé en chirurgie.

Les critères d'exclusion :

- Patients sous anticoagulants oraux directs type dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

### **III. Centres participants**

Les deux établissements de santé du territoire agenais :

- La clinique St Hilaire,
- Le centre hospitalier.

Les deux principaux laboratoires d'analyses médicales du territoire agenais :

- Le laboratoire G2bio,
- Le laboratoire Olivot-Mariotti.

### **IV. Territoire de l'étude**

Le territoire de l'étude a été défini au préalable selon la zone d'activité des deux laboratoires d'analyses médicales. Ils étaient nécessaires que les infirmières réalisant les prélèvements biologiques au domicile des patients inclus travaillent avec l'un des deux laboratoires.

### **V. Recrutement des patients**

La sélection des patients est faite à partir du patient et non du médecin pour limiter les biais liés aux médecins c'est-à-dire de ne sélectionner que les médecins sensibilisés aux problèmes de gestion des AVK.

La sélection des patients s'est faite en 4 étapes.

❖ 1<sup>ière</sup> sélection : à la sortie d'hospitalisation

La sélection des patients s'est faite à partir de la base PMSI des deux établissements de santé. Une première liste regroupait tous les patients de 75 ans et plus, habitant dans le territoire agenais déterminé, hospitalisés dans un service de médecine (hors urgences et soins de suite) pour une durée inférieure ou égale à 15 jours durant l'année 2012 et dont le codage CIM10 I[48], correspondant au diagnostic de FA, apparaît en diagnostic principal ou en diagnostic associé.

Les codages par Z95-2, 95-3, et 95-4 ont été exclus car ils correspondent aux patients porteurs de valves.

❖ 2<sup>ème</sup> sélection : recherche des patients réalisant des INR

Seuls les patients dont des résultats INR étaient disponibles dans l'un des deux laboratoires agenais ont été retenus. Cela a permis de sélectionner plus facilement les patients traités par antivitamines K.

❖ 3<sup>ème</sup> sélection : informations et consentement oraux des patients

Tous les patients ou à défaut leurs familles ou le médecin traitant en cas de décès ou d'incapacité à donner un consentement éclairé ont été contactés par téléphone. L'objectif était :

- L'information des patients sur notre travail de thèse,
- Le recueil d'un consentement oral avant l'exploitation des données-patients,
- La vérification des critères d'inclusion,
- Le recueil des données-patients,
- L'exclusion des patients en cas de refus.

❖ 4<sup>ème</sup> sélection : consultation des dossiers médicaux

- Vérification des critères d'inclusion,
- Recueil des données-patients.

La 1<sup>ère</sup> sélection retrouve **626** patients.

Ensuite certains patients ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été non inclus :

- **393** patients dont les INR étaient non retrouvés dans un des deux laboratoires,
- **10** patients pour qui une seule valeur d'INR était disponible durant les 6 mois de suivi,
- **11** patients pour qui on retrouve des INR durant les 6 mois de suivi mais qui n'ont en fait pas d'AVK prescrits sur leur ordonnance de sortie : (introduction ultérieure),
- **21** patients qui étaient hébergés en médecine mais en réalité rattachés à un service de chirurgie,
- **3** patients porteurs d'une valve mécanique qui avait échappé au codage,
- **3** patients qui étaient hospitalisés dans le service de post urgences sans être transférés par la suite dans un service de médecine,



- **2** patients ont été exclus car ils réalisaient principalement leurs INR dans un autre laboratoire que ceux participants à l'étude.

Les INR exploitables de **183** patients répondant aux critères d'inclusion ont été trouvés.

**8** patients n'ont pas pu être joint par téléphone et le nom du médecin traitant était inconnu : ils n'ont donc pas été inclus.

**9** patients ont refusé l'exploitation de leurs données.

Au final **166** patients ont pu être inclus dans l'étude.

## **VI. Période de suivi**

La période de suivi s'est déroulée durant les 6 mois qui ont suivi la sortie d'hospitalisation.

## **VII. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est le calcul du temps passé dans la zone thérapeutique ou TTR (Time in Therapeutic Range) selon la méthode proposée par Rosendaal [33].

Tous les patients de l'étude ont comme indication aux traitements AVK une FA. Leur INR cible se situe entre 2 à 3.

## **VIII. Critères de jugement secondaire**

Ils correspondent à l'analyse des pratiques de gestion du traitement par AVK :

- Utilisation d'un carnet de suivi des AVK,
- Education thérapeutique par le médecin traitant ou lors de l'hospitalisation : information sur les modalités de prises, le rythme des contrôles des INR, l'influence de l'alimentation ou d'autres molécules sur le résultat de l'INR, les risques hémorragiques et les signes d'alerte,
- Présence d'une lettre de sortie avec trois informations utiles pour la gestion du traitement AVK : date et résultat du dernier INR, INR cible, date du prochain contrôle INR,

- Nombre d'évènements indésirables hémorragiques majeurs et d'AVC ischémiques ou AIT durant la période de suivi.

Les hémorragies majeures ont été définies selon les critères de l'HAS d'une hémorragie grave sous traitement par AVK [68]. Elle considère qu'une hémorragie est grave si elle est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- ⌘ Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels,
- ⌘ Instabilité hémodynamique : PAS <90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM <65 mmHg, ou tous signes de choc,
- ⌘ Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie,
- ⌘ Nécessité de transfusion de culots globulaires,
- ⌘ Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel:
  - \_ hémorragie intracrânienne et intra spinale,
  - \_ hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
  - \_ hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde,
  - \_ hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
  - \_ hémorragie digestive aiguë,
  - \_ hémarthrose.

## IX. Outils utilisés

### a) Grille de recueil des données-patients et analyse

L'observation des dossiers médicaux sous forme papier pour la clinique et informatique pour l'hôpital a permis le recueil de la plupart des données-patients sur un fichier Excel. Elles ont aussi été complétées lors du contact téléphonique avec les patients au cours de l'été 2013. Ce qui a permis d'interroger les patients sur la gestion au quotidien des AVK.

Les données-patients recueillies sont :

- Nom, date de naissance, sexe, code postal, numéro de téléphone,
- Age au moment de l'hospitalisation,
- Lieu de vie durant le traitement,
- Date d'entrée et de sortie d'hospitalisation,
- Coordonnées du médecin traitant,
- Coordonnées du laboratoire d'analyses médicales,

- Evaluation de l'autonomie du patient : autonome, aide partielle (besoin d'aide pour les principaux actes de la vie quotidienne : manger, se laver, se lever et se coucher) et dépendant,
- Poids,
- Fonction rénale : dosage de la créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$  puis calcul de la clairance de la créatininémie selon la formule de Cockcroft,
- ATCD d'effets indésirables majeurs des AVK,
- Calcul des scores CHADS2, CHA2DSVASc et HASBLED,
- Indication des AVK,
- Ancienneté du traitement,
- Molécule prescrite,
- Utilisation d'un carnet pour le suivi des AVK,
- Présence dans le courrier de sortie de renseignements concernant le traitement par AVK : résultat du dernier INR, date du prochain contrôle, et INR cible,
- Présence d'une coprescription d'antiagrégant plaquettaire,
- Présence ou absence d'éducation thérapeutique : informations concernant le traitement données à l'hôpital ou/et par le médecin traitant. Si le patient dit avoir reçu une des informations suivantes : informations sur les modalités de prises, le rythme des contrôles des INR, l'influence de l'alimentation ou d'autres molécules sur le résultat de l'INR, les risques hémorragiques et les signes d'alerte, on considère que l'information a été faite,
- Personne responsable de la préparation du traitement AVK au domicile : infirmière/ patient/ entourage,
- Médecin ou personne responsable de l'adaptation des posologies du traitement AVK,
- Conditions de prélèvements des INR : domicile ou/et laboratoire,
- Décès du patient durant le suivi, toutes causes confondues.

### **b) Calcul du TTR et logiciel LOGICAVK**

Tous les INR des patients inclus ainsi que les données essentielles à son bon fonctionnement (âge, poids nom de la molécule prescrite) ont été retranscrites sur le logiciel LOGICAVK.

Un logiciel complémentaire permet le calcul du temps passé dans la zone thérapeutique. Il calcule les coordonnées de la droite  $y=ax+b$  reliant 2 INR et attribue en temps réel, le temps

passé entre ces 2 INR dans la zone thérapeutique cible. Ce qui a permis de calculer le TTR global des patients. Il calcule également le temps passé avec un INR supérieur à 5, à 6 ou à 10 et l'intervalle de temps moyen entre 2 INR.

### **c) Recueil des événements indésirables majeurs hémorragiques et ischémiques durant le suivi**

La recherche des hémorragies majeures et des événements ischémiques secondaires aux traitements par AVK a été effectuée en interrogeant la base PMSI des établissements de santé de notre territoire d'étude : centre hospitalier et clinique saint hilaire d'Agen.

Les codes CIM-10 utilisés pouvaient être soit des diagnostics principaux soit des diagnostics associés. Ils sont :

- I63 correspondant aux AVC ischémiques,
- G81 correspondant aux hémipariés,
- R47 correspondant aux aphasies,
- G 45, G 46 correspondant aux accidents ischémiques transitoires,
- I60, I61, I62, I64 correspondant aux hémorragies cérébrales,
- S06.3, S06.4, S06.5, S06.6, S06.8 correspondant aux hémorragies crâniennes post traumatiques,
- D50, D62 correspondant aux hémorragies,
- D 683 correspondant aux hémorragies sous anticoagulants circulants,
- H 57.8, H 21.0, H 05.2 correspondant aux hémorragies intra et rétro orbitaires,
- I 31.2 correspondant aux hémopéricardes,
- K 25.0, K25.4, K25.2, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K29, K62.5, K62.6, I85.0 correspondant aux hémorragies digestives aiguës et varices œsophagiennes,
- S 30.0 correspondant aux hématomes du psoas,
- S 27.1, S 27.2, J 94.2 correspondant aux hémothorax,
- K 66.1 correspondant aux hémopéritones,
- M25.0 correspondant aux hémarthroses,
- FELF011, FELF004 correspondant aux transfusions de culots globulaires,
- Y 442 correspondant aux effets indésirables des AVK.

Nous avons sélectionné tous les séjours hospitaliers correspondant aux codes précédemment cités durant la période totale de suivi des patients c'est-à-dire du 1 janvier

2012 au 30 juin 2013. Puis nous avons recherché si on retrouvait un des 166 patients inclus dans l'étude.

#### **d) Analyse descriptive et comparative**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.3.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de fréquence. Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, de moyenne, d'écart-type, de médiane, de quartiles (1er et 3ème) et de valeur minimale et maximale.

Pour chacune des variables pouvant influencer le TTR, des comparaisons par groupe ont été effectuées.

Pour les variables qualitatives, les comparaisons des moyennes du TTR ou des différents scores (CHADS2, CHA2DS2-VASc et HASBLED) par groupe ont été effectuées à l'aide du test de Student (2 catégories) ou d'analyse de la variance (ANOVA) (>2 catégories), avec un seuil de significativité inférieur à 0,05.

## **X. Consentement oral des patients**

L'étude est sans intervention directe dans les soins prodigués aux patients.

Elle peut donc être considérée comme sortante du cadre de la loi du 09/08/2004 relative à la politique de santé publique par la Direction de la Recherche Clinique concernée et sans demande de consentement éclairé et signé des patients inclus.

Cependant, les patients ou les référents ont été informés de l'étude et il leur a été permis de s'y opposer. Toutes les informations ont été transmises oralement lors d'un contact téléphonique.

# ANALYSE ET RESULTATS

## I. Résultats de l'évaluation de l'équilibre du traitement

### a) Le calcul du TTR

Les INR pris en compte sont ceux qui ont été retrouvés durant la période de suivi, c'est-à-dire durant les 6 mois qui ont suivi l'hospitalisation.

L'intervalle de temps entre le premier et le dernier INR de chaque patient détermine la durée de traitement par AVK.

Dans la mesure où les durées de traitement de tous les patients ne sont pas équivalentes, le calcul global du pourcentage des temps passés dans la zone thérapeutique est un pourcentage calculé sur le cumul des jours dans chaque partie de la zone thérapeutique patient par patient.

Les résultats sont exprimés en pourcentage : l'unité de temps qui intervient pour les calculs statistiques est le patient année, qu'il s'agisse par exemple d'un patient traité pendant un an ou de quatre patients traités pendant trois mois.

A partir des 166 patients inclus, on détermine une durée de suivi est de 65 patient-années avec 58 % du temps passé dans la zone thérapeutique quelle que soit la molécule utilisée (Tableau 9).

Nb de jours au-dessous	Nb de jours dans ZT	Nb de jours au-dessus	Nb de jours totaux
5454,9	13764,0	4536,1	23755

% temps au-dessous	% temps dans ZT	% temps au-dessus	Nb de Patients-Années
22,96	57,94	19,10	65,08

Nb : Nombre ; ZT : Zone Thérapeutique

Tableau 9: calcul du TTR

3 patients ont un TTR à 0% et le nombre d'INR réalisé pour chacun d'eux varie de 2 à 5.  
Seuls 26,50 % des patients ont un TTR >70 %.

## b) Temps passé en zone de risque hémorragique

Un INR >4,5 est un facteur de risque hémorragique [43]. Le logiciel LOGICAVK repère les INR >5, 6 ou 10. Ces seuils font référence aux recommandations de l'HAS [68]. Les seuils 6 et 10 correspondent respectivement à la nécessité d'un apport en vitamine K et d'une hospitalisation.

Nb d'INR >5	Nb d'INR >6	Nb d'INR >10
45	23	3
Nb de Jour >5	Nb de Jour >6	Nb de Jour >10
256,41	110,54	20,88
% temps >5	% temps >6	% temps >10
1,86	0,8	0,15

Nb : Nombre

Tableau 10 : INR et risque hémorragique

Le pourcentage des valeurs d'INR >6 est de 1,3 %. Le pourcentage de patients qui ont atteint au moins une fois un INR >6 est de 9,6 % (soit 16 patients).

## c) Les INR

En tenant compte de l'ensemble des INR, le délai entre chaque dosage est d'environ 13 jours. Seuls 48,5 % des valeurs INR sont dans la zone thérapeutique cible (2 à 3) (Tableau 12).

Nb d'INR	Nb de patients	% de patients
2	3	1,80
3 à 5	23	13,85
6	12	7,22
>6	128	77,10

Nb : Nombre

Tableau 11: Nombre d'INR par patient

Nb d'INR	Nb d'INR<2	Nb d'INR dans ZT	Nb d'INR>3
1798	514	872	412
Fréquence en Jour	% INR<2	% INR dans ZT	% INR>3
13,21	28,59	48,5	22,91

Nb : Nombre ; ZT : Zone Thérapeutique

Tableau 12: Répartition des INR

## II. Analyse descriptive

### a) Critères clinico-biologiques de la population

La cohorte de l'étude comprend 166 patients avec autant de femmes que d'hommes respectivement 49,4% et 50,6 %.

L'âge moyen est de 84,2 ans +/- 5,1 ans. Le patient le plus jeune a 75 ans et le plus âgé a 97 ans lors de l'hospitalisation (Tableau 13). 61 % des patients ont entre 80 et 90 ans (Figure 11).

Le poids moyen est de 69,8 kg +/- 15,6. Le poids moyen féminin (61 kg) est moins élevé que le masculin (78,9 kg) (Tableau 14).

80,1 % des patients vivent à domicile alors que 18,1% sont institutionnalisés (Tableau 15).

44 % des patients sont autonomes pour les actes de la vie quotidienne et 16,9 % sont dépendants (Tableau 16).

La durée moyenne d'hospitalisation est de 7,5 jours +/- 3,5 jours. La durée maximale est de 15 jours comme définie dans les critères d'exclusion. La durée minimale est de 0 jour, un patient étant entré et sorti le jour même (Tableau 17).

Le débit de filtration moyen des patients calculé selon la formule de Cockcroft est de 51 ml/min. La minimale étant de 5,6ml/min et la maximale de 106 ml/min (Tableau 18).

11 patients sont décédés (toutes causes confondues) durant la période de suivi, soit 6,6 % des patients.



Age	Sexe		Total
	Femme	Homme	
<b>Effectif</b>	82	84	166
<b>Données manquantes</b>	0	0	0
<b>Moyenne</b>	85.4	83.1	84.2
<b>Ecart-type</b>	5.1	4.8	5.1
<b>Minimum</b>	75.0	75.0	75.0
<b>Q1</b>	81.0	79.5	80.0
<b>Médiane</b>	86.0	83.0	84.0
<b>Q3</b>	89.0	86.5	88.0
<b>Maximum</b>	97.0	93.0	97.0

Tableau 13: Distribution de l'âge selon le sexe

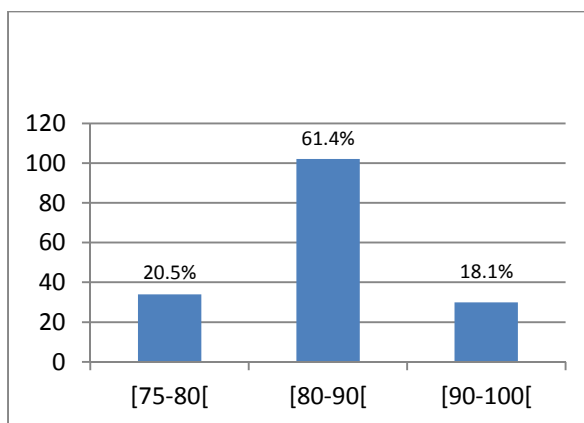


Figure 11: Répartition des patients par classe d'âge.

Poids	Sexe		Total
	Femme	Homme	
<b>Effectif</b>	68	66	134
<b>Moyenne</b>	61.0	78.9	69.8
<b>Ecart-type</b>	13.6	12.0	15.6
<b>Minimum</b>	38.0	55.0	38.0
<b>Q1</b>	51.0	70.0	58.0
<b>Médiane</b>	58.0	77.0	70.0
<b>Q3</b>	69.5	87.0	80.0
<b>Maximum</b>	103.0	110.0	110.0

Tableau 14: Distribution du poids selon le sexe

Lieu de vie	n	%
Domicile	133	80.1
Famille d'accueil	3	1.8
Maison de repos	30	18.1
TOTAL	166	100.0

Tableau 15: Distribution en fonction du lieu de vie

Autonomie	n	%
Autonome	73	44.0
Aide partielle	65	39.2
Dépendant	28	16.9
TOTAL	166	100.0

Tableau 16: Distribution en fonction du niveau d'autonomie du patient

Durée hospitalisation	Total
Effectif	166
Données manquantes	0
Moyenne	7.5
Ecart-type	3.5
Minimum	0.0
Q1	5.0
Médiane	7.0
Q3	10.0
Maximum	15.0

Tableau 17: Distribution de la durée d'hospitalisation (jours)

Fonction rénale (Cockcroft)	Total
Effectif	132
Données manquantes	34
Moyenne	51.2
Ecart-type	21.2
Minimum	5.6
Q1	36.6
Médiane	47.5
Q3	66.1
Maximum	106.3

Tableau 18: Distribution de la fonction rénale selon la formule de Cockcroft

## b) Caractéristiques liées à l'AVK

La molécule AVK la plus utilisée est de loin la fluindione : 80,7 % des patients (Figure 12). 83 % des patients étaient déjà traités par AVK avant leur hospitalisation (Tableau 19). Pour les patients dont le traitement est ancien, la moyenne des TTR est de 57,4 % et ceux pour qui l'AVK a été débuté lors de l'hospitalisation, elle est de 52,1 %.

8 patients soit 5,8 % des patients déjà sous AVK ont présenté un effet indésirable majeur (Tableau 20).

15,1 % des patients présentent sur leur ordonnance de sortie d'hospitalisation une co-prescription AVK/ antiagrégants plaquettaires (aspirine ou clopidogrel) (Tableau 21).

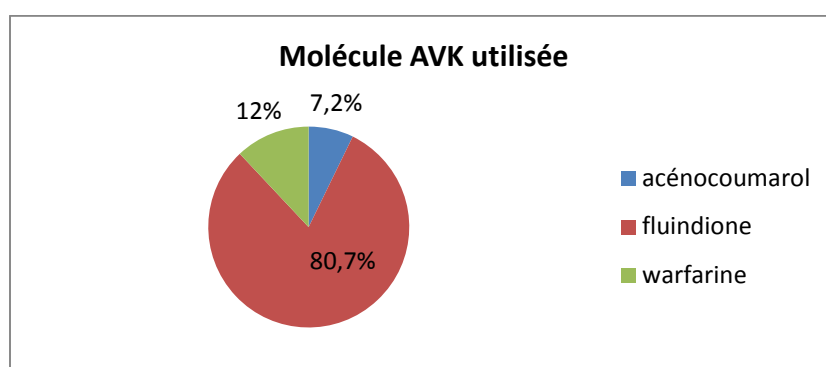


Figure 12: Répartition des molécules utilisées

TTR	Antériorité du traitement		Total
	ANCIEN	DE NOVO	
Effectif	138	28	166
Données manquantes	0	0	0
Moyenne	57.4	52.1	56.5
Ecart-type	24.1	21.6	23.7
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	42.4	34.2	41.7
Médiane	61.2	58.5	60.1
Q3	74.5	70.0	71.4
Maximum	100.0	82.1	100.0

Tableau 19: Distribution des TTR en fonction de l'ancienneté du traitement vis-à-vis de l'hospitalisation

ATCD EI majeur	n	%
NON	130	94.2
OUI	8	5.8
TOTAL	138	100.0

Tableau 20: Distribution des ATCD d'effets indésirables majeurs chez les patients sous AVK avant l'hospitalisation

Co-prescription antiagrégants	n	%
NON	141	84.9
OUI	25	15.1
TOTAL	166	100.0

Tableau 21: Co-prescription aux AVK d'antiagrégants plaquettaires

### c) Distribution des scores évaluant les risques hémorragique et ischémique

Le score CHADS2 moyen est de 2,8 +/- 1,1. Le score minimal est de 1 et le score maximal de 6 (Tableau 22). 149 patients ont un CHADS2  $\geq$ 2. Le score CHADS2 moyen selon le sexe et les classes d'âge est très proche (Tableau 23 et 24).

CHADS2	Total
Effectif	166
Données manquantes	0
Moyenne	2.8
Ecart-type	1.1
Minimum	1.0
Q1	2.0
Médiane	3.0
Q3	3.0
Maximum	6.0

Tableau 22: Distribution du score CHADS2

Sexe	Nombre de patients	Moyenne du score CHADS2	p-value du test de Student
Femme	82	2.6829	
Homme	84	2.8214	0.4010

Tableau 23: Comparaison des moyennes du score CHADS2 en fonction du sexe

Classes d'âge	Nombre de patients	Moyenne du score CHADS2	p-value de l'ANOVA
[75-80[	34	2.441176	
[80-90[	102	2.823529	0.1536
[90-100[	30	2.866667	

Tableau 24: Comparaison moyennes du score CHADS2 en fonction des classes d'âge

Tous les patients ont un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  du fait de leur âge. Le score CHA2DS2-VASc moyen de 4,5 +/- 1,3. Le score minimal est de 2 et le score maximal de 9 (Tableau 25). Le score CHA2DS2-VASc moyen ne diffère pas de façon significative en fonction des classes d'âge. Par contre il est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (4,9 contre 4,2%,  $p < 0,05$ ) (Tableau 26 et 27). Ce qui est peut être principalement dû au fait que le sexe féminin cote un point.

CHA2DS2-VASc	Total
Effectif	166
Données manquantes	0
Moyenne	4.5
Ecart-type	1.3
Minimum	2.0
Q1	4.0
Médiane	4.0
Q3	5.0
Maximum	9.0

Tableau 25: Répartition du score CHA2DS2-VASc selon l'âge et le sexe

Sexe	Nombre de patients	Moyenne du score CHA2DS2-VASc	p-value du test de Student
Femme	82	4.8780	0.0005
Homme	84	4.2143	

Tableau 26: Comparaison moyennes score CHA2D2S-VASc en fonction du sexe

Classes d'âge	Nombre de patients	Moyenne du score CHA2DS2-VASc	p-value de l'ANOVA
[75-80[	34	4.117647	0.0723
[80-90[	102	4.617647	
[90-100[	30	4.766667	

Tableau 27: Comparaison moyennes score CHA2DS2-VASc en fonction des classes d'âge

Le score HASBLED moyen selon l'âge et le sexe est de 2,2 +/- 1. Le score minimal est de 1 et le score maximal de 5 (Tableau 28). 59 patients ont un score HASBLED  $\geq 3$ . Le score HASBLED moyen est proche chez les hommes et les femmes (Tableau 29). Le test de l'anova appliqué aux moyennes du score HASBLED en fonction des classes d'âge montre au moins une différence significative. Le score HASBLED est significativement plus élevé chez les 90-100 ans que chez les 75-80 ans (Tableau 30).

HASBLED	Total
Effectif	166
Données manquantes	0
Moyenne	2.2
Ecart-type	1.0
Minimum	1.0
Q1	2.0
Médiane	2.0
Q3	3.0
Maximum	5.0

Tableau 28: Répartition du score HASBLED selon l'âge et le sexe

Sexe	Nombre de patients	Moyenne du score HASBLED
Femme	82	2.2439
Homme	84	2.2143

p-value du test de Student
0.8477

Tableau 29: Comparaison des moyennes du score HASBLED en fonction du sexe

Classes d'âge	Nombre de patients	Moyenne du score HASBLED
[75-80[	34	1.764706
[80-90[	102	2.372549
[90-100[	30	2.266667

p-value de l'ANOVA
0.0072

Tableau 30: Comparaison des moyennes du score HASBLED en fonction des classes d'âge

#### d) Transmission des informations concernant le traitement par AVK dans le courrier de sortie d'hospitalisation adressé au médecin traitant

Dans 60,2 % des courriers de sortie, il est mentionné au moins un des éléments suivants utiles au médecin traitant pour l'adaptation du traitement par AVK : date et résultat du dernier INR, date du prochain contrôle et INR cible.

L'élément le plus souvent mentionné est le résultat du dernier INR (Tableau 31).

Les 3 informations sont indiquées que dans 2,4 % de l'ensemble des courriers de sortie (Tableau 32).

Élément mentionné	Oui % (effectif)	Non % (effectif)	Total % (effectif)
INR cible	35 (35)	65 (65)	100 (100)
Date et Résultat du dernier INR	66 (66)	34 (34)	100 (100)
Date du prochain contrôle	31 (31)	69 (69)	100 (100)

Tableau 31: Élément renseigné dans le courrier de sortie, si au moins un des éléments est présent

<b>Nombre de renseignements au médecin traitant</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Pas d'information</b>	66	39.8
<b>1 ou 2 informations</b>	96	57.8
<b>3 informations</b>	4	2.4
<b>TOTAL</b>	166	100.0

Tableau 32: Nombre de renseignements donnés au médecin traitant

**e) Education thérapeutique : informations relatives à la prise du traitement AVK délivrées aux patients**

Selon les patients, ils reçoivent plus d'informations concernant leur traitement AVK de la part de leur médecin traitant que lors de leur hospitalisation.

<b>Informations données aux patients</b>	<b>OUI</b> % (effectif)	<b>NON</b> % (effectif)	<b>Non renseigné</b> % (effectif)	<b>Total</b> % (effectif)
<b>Lors de l'hospitalisation</b>	10.8 (18)	41 (68)	48.2 (80)	100 (166)
<b>Par le médecin traitant</b>	26.5 (44)	27.1 (45)	46.4 (77)	100 (166)

Tableau 33: Informations sur le traitement AVK délivrées aux patients

**f) Gestion des AVK au domicile**

76,5 % des prélèvements sanguins pour la mesure de l'INR sont réalisés au domicile du patient. 34,3 % des patients déclarent utiliser un carnet pour le suivi de leur traitement AVK.

Dans 40,4 % des cas, le patient prépare lui-même son traitement.

Selon les patients, le médecin traitant est toujours impliqué dans l'adaptation des posologies du traitement par AVK.

Dans 91,6 % des cas, le principal acteur pour la gestion des AVK est le médecin généraliste.

Parmi eux, seuls trois patients déclarent que l'adaptation est faite par le médecin traitant et/ou le spécialiste à savoir le cardiologue.

Dans 8,4 % des cas le patient ou son entourage sont partiellement autonomes pour l'ajustement des posologies.



		n	%
LIEU DE PRELEVEMENT DES INR	DOMICILE	127	76.5
	DOMICILE/LABORATOIRE	3	1.8
	LABORATOIRE	36	21.7
	TOTAL	166	100.0
UTILISATION D'UN CARNET AVK de SUIVI	NON	92	55.4
	Non renseigné	17	10.2
	OUI	57	34.3
	Total	166	100.0
PREPARATION DU TRAITEMENT	ENTOURAGE	35	21.1
	IDE	64	38.6
	PATIENT	67	40.4
	Total	166	100.0
ADAPTATION DU TRAITEMENT	MT/ENTOURAGE	2	1.2
	MT/PATIENT	12	7.2
	MT/SPECIALISTE	152	91.6
	Total	166	100.0

IDE= infirmière diplômée d'état, MT= médecin traitant

Tableau 34: Gestion des AVK au domicile

### g) Les effets indésirables graves

6 patients (3,6 %) ont présenté un évènement indésirable grave durant la période de suivi. Mais pour certains d'entre eux les évènements sont apparus alors que le traitement AVK avait été interrompu.

### Nombre d'événements indésirables chez les patients réellement sous AVK :

- ❖ 3 patients ont présenté une hémorragie grave soit 1,8 % des patients. On compte :
  - Un hématome sous dural (TTR moyen du patient à 53 %),
  - 2 rectorragies n'ayant pas nécessité de transfusion ni prise en charge en réanimation, hémorragies considérées comme graves par leur localisation (TTR moyen des patients 62 et 64 %).
  
- ❖ 1 patient a présenté un AIT sous AVK soit 0,6 % des patients (TTR moyen à 73%).

### Nombre d'événements indésirables chez les patients ayant interrompu leur traitement AVK :

- ❖ 1 patient a présenté un AVC ischémique pendant la période de suivi alors que le traitement par AVK avait été arrêté en raison d'une anémie chronique nécessitant des transfusions régulières. Le patient présente d'autres causes d'anémie à savoir une insuffisance rénale et un syndrome myélodysplasique.
  
- ❖ 1 patient a présenté une hémorragie digestive sous héparine ayant nécessité une transfusion. Le traitement AVK ayant été interrompu en vue d'une chirurgie.

## **III. Analyse comparative**

### **a) Critères clinico-biologiques de la population**

Le sexe, l'âge, l'autonomie et le lieu de vie n'influencent pas de façon significative la moyenne des TTR. Les patients âgés de 75 à 80 ans sont les patients les mieux équilibrés. Les patients autonomes et dépendants ont une meilleure moyenne de TTR que les patients avec une autonomie intermédiaire.

On observe une meilleure moyenne du TTR pour les patients vivant à domicile mais cette différence est non significative.

		Nombre de patients	Moyenne du TTR	p-value
<b>SEXE</b>	<b>Femme</b>	82	56.6058	Test de Student 0.9672
	<b>Homme</b>	84	56.4539	
<b>Classe d'âge</b>	<b>[75-80[</b>	34	63.937548	ANOVA 0.1208
	<b>[80-90[</b>	102	54.378983	
	<b>[90-100[</b>	30	55.442275	
<b>Autonomie</b>	<b>Autonome</b>	73	59.337459	ANOVA 0.2141
	<b>Aide</b>	65	52.512179	
	<b>Dépendant</b>	28	58.531250	
<b>Lieu de vie</b>	<b>Domicile</b>	133	58.267532	ANOVA 0.1640
	<b>Famille d'accueil</b>	3	47.666013	
	<b>Maison de repos</b>	30	49.707380	

Tableau 35: Comparaison des moyennes du TTR en fonction de facteurs clinico-biologiques

## b) Caractéristiques liées à l'AVK

La nature de la molécule AVK, l'ancienneté du traitement et l'ATCD d'effets indésirables majeurs n'influencent pas significativement la moyenne des TTR.

Le TTR moyen le plus élevé (60 %) est observé chez les patients sous acénocoumarol mais c'est la molécule qui compte un très faible nombre de patients.

Les patients en phase d'équilibre c'est-à-dire déjà traités par AVK avant leur hospitalisation ont une moyenne du TTR supérieure à ceux en phase d'induction du traitement AVK.

La présence d'ATCD d'effets indésirables sous AVK ne modifie pas la moyenne des TTR.

		Nombre de patients	Moyenne du TTR	p-value
<b>Molécule AVK</b>	<b>ACENOCOUMAROL</b>	12	60.305276	ANOVA 0.7101
	<b>FLUINDIONE</b>	134	55.789958	
	<b>WARFARINE</b>	20	59.214176	
<b>Antériorité du traitement</b>	<b>ANCIEN</b>	138	57.4183	Test de Student 0.2845
	<b>DE NOVO</b>	28	52.1456	
<b>ATCD EI majeur</b>	<b>NON</b>	130	57.4083	Test de Student 0.9844
	<b>OUI</b>	8	57.5809	

Tableau 36: Comparaison des moyennes du TTR en fonction des caractéristiques du traitement AVK

**c) Transmission des informations concernant le traitement par AVK (date du dernier INR, date du prochain contrôle et INR cible) dans le courrier de sortie d'hospitalisation adressé au médecin traitant**

La présence d'au moins une de ces informations sur le courrier de sortie montre une amélioration non significative de la moyenne des TTR de 4,7 %.

Lorsque la date et le résultat du dernier INR est mentionné à la sortie, on observe une meilleure moyenne mais non significative des TTR (62 contre 52 %). Par contre l'indication de la date du prochain contrôle INR et de l'INR cible n'ont pas montré d'amélioration.

Informations		Nombre de patients	Moyenne du TTR	p-value
Informations transmises au médecin traitant	NON	66	53.7039	Test de Student 0.2132
	OUI	100	58.3935	
Mention INR cible	NON	65	60.7416	Test de Student 0.1964
	OUI	35	54.0327	
Date et Résultat du dernier INR	NON	34	52.0695	Test de Student 0.0657
	OUI	66	61.6513	
Date du prochain contrôle INR	NON	69	62.5217	Test de Student <b>0.0119</b>
	OUI	31	49.2049	

Tableau 37: Comparaison des moyennes du TTR en fonction de l'information sur le traitement AVK adressée au médecin traitant

#### d) Education thérapeutique : informations relatives à la prise du traitement AVK délivrées aux patients

La présence ou non de l'éducation thérapeutique n'a pas montré d'amélioration significative des moyennes des TTR.

Par contre l'éducation thérapeutique faite par le médecin traitant augmente la moyenne des TTR de 4,47 % par rapport à celle délivrée lors de l'hospitalisation.

Explication du traitement au patient		Nombre de patients	Moyenne du TTR	p-value
Par le médecin traitant	OUI	44	64.265351	Test de Student 0.3313
	NON	45	59.875313	
Lors de l'hospitalisation	OUI	18	59.798409	Test de Student 0.6551
	NON	68	62.367423	

Tableau 38: Comparaison des moyennes du TTR en fonction des informations sur le traitement AVK données aux patients

### e) Gestion des AVK au domicile

L'utilisation ou non d'un carnet de suivi du traitement AVK n'a pas montré d'amélioration des moyennes des TTR : 54 % contre 58 %.

Selon la personne préparant le traitement, on note une amélioration significative des TTR. Le test de l'ANOVA comparant 3 variables ne permet pas de nous dire entre quelles et quelles variables il y a une différence significative. Mais on peut supposer qu'il y a au moins une différence significative ( $p > 0,05$ ) entre la préparation par l'IDE et la préparation par l'entourage : la meilleure moyenne des TTR étant obtenue lorsque le traitement est préparé par l'entourage : 65 % contre 50 %.

Les moyennes des TTR sont supérieures mais de façon non significatives lorsque les ajustements de posologies sont gérés par l'entourage et supervisés par le médecin traitant mais ces données sont difficilement interprétables compte tenu du faible nombre de patients.

On observe un meilleur équilibre du traitement lorsque l'entourage prépare et/ou adapte le traitement en collaboration avec le médecin traitant, respectivement 65,4 % et 72,5 %.

Gestion des AVK au domicile		Nombre de patients	Moyenne du TTR	p-value
Utilisation d'un carnet de suivi des AVK	OUI	57	54.145985	Test de Student 0.3755
	NON	92	57.724026	
Personne responsable de la préparation du traitement	IDE	64	50.051012	Test de l'ANOVA <b>0.0061</b>
	PATIENT	67	58.070241	
	ENTOURAGE	35	65.423723	
Personne responsable de l'adaptation des posologies	MT/SPECIALISTE	152	56.255871	Test de l'ANOVA 0.6239
	MT/PATIENT	12	57.309277	
	MT/ENTOURAGE	2	72.598715	

Tableau 39: Comparaison des moyennes du TTR en fonction de critères de gestion des AVK

# DISCUSSION

## I. Principaux résultats

### a) Le TTR

Cette étude rétrospective menée sur un territoire géographique déterminé chez des patients de 75 ans et plus en FA montre que le temps global passé dans la zone thérapeutique cible 2 à 3 est de 58 %.

Dans l'étude internationale ISAM (International Study of Anticoagulation Management) on retrouve des résultats assez similaires. C'est une étude observationnelle, longitudinale et rétrospective dont l'objectif est d'évaluer l'utilisation des AVK et la qualité de leur suivi biologique en pratique médicale courante afin de préciser les mesures à apporter pour améliorer leur bon usage et leur rapport bénéfice/risque [69, 70]. Elle montre que le groupe de patients français passe 59,3 % du temps dans la zone thérapeutique. Ce temps est aussi déterminé selon la méthode de Rosendaal et tous les patients de 18 ans ou plus (72,7 ans d'âge moyen) sont traités pendant au moins 60 jours par AVK pour une FA non valvulaire avec un INR cible entre 2 et 3. En comparaison, dans les autres pays ayant participé à l'étude ISAM, le taux était de 58 % aux États-Unis, 63 % au Canada, 65 % en Espagne et 70 % en Italie.

Les récentes études qui comparent les anticoagulants oraux directs à la warfarine rapportent des TTR moyen de 65 % (58 % pour le minimum à 68 % pour le maximum) [71].

Dans l'étude RE-LY comparant le dabigatran (Pradaxa\*) à la Warfarine, le TTR moyen en France était de 60 % [72]. Des patients de 44 pays ont été inclus et si on classe les TTR par ordre croissant, la France se trouve en 17<sup>ième</sup> position : 44 % étant le TTR le plus bas (pour Taiwan) et 77 % le plus haut (en Suède).

Selon les données de la littérature, le temps passé dans la zone thérapeutique varie de 35 à 65 % [69]. Mais ces chiffres sont difficilement comparables car ils ne sont pas tous déterminés selon la même méthode de calcul.

Par contre le TTR apparaît toujours plus élevé lorsque le traitement et le suivi biologique sont assurés par une clinique des anticoagulants.

Morgan a montré en extrapolant le risque d'AVC de chaque patient (72 ans en moyenne suivi pour une FA non valvulaire) en fonction de son score CHADS, que le TTR doit dépasser les 70 % pour réduire le taux d'AVC [36].

Dans notre étude, environ un quart des patients (26.5%) ont un TTR supérieur à 70%.

En 2002-2003, l'Assurance Maladie d'aquitaine a mené une étude rétrospective sur 429 bénéficiaires du régime général et de la Mutualité Sociale Agricole traités depuis au moins 6 mois par AVK, toutes indications confondues. L'objectif était de s'assurer de la qualité de la surveillance biologique par rapport aux recommandations de l'ANSM et d'évaluer le degré d'information et d'éducation du patient [73]. Cette étude et l'étude ISAM [69] retrouvent respectivement que seulement 36 et 35 % des patients passent 70 % ou plus du temps dans la zone thérapeutique.

## **b) Les INR**

Nous retrouvons que 48,5 % des INR sont situés dans la zone thérapeutique cible, ce qui est en corrélation avec les données nationales de 2003.

L'ANSM a mené auprès de 450 laboratoires d'analyses médicales consécutivement en 2000 puis 2003 via un questionnaire une étude visant à mieux appréhender le suivi biologique des patients sous AVK (toutes causes confondues, 2976 patients en 2000 et 2452 en 2003). Pour les patients dont la zone thérapeutique cible est entre 2 et 3, 46,1 % des INR sont dans la zone cible en 2003 avec une petite amélioration par rapport aux résultats de 2000 (43 %) [74].

En 2003, 28 % des INR sont trop bas et 25.9 % trop élevés. Nos résultats sont à peu près similaires avec 28,6 % d'INR inférieurs à 2 et 22,9 % d'INR supérieurs à 3.

Les patients sont donc plus exposés au risque ischémique qu'au risque hémorragique. Le surdosage en AVK peut apparaître sur notre territoire géographique comme une crainte majeure des médecins et de leurs patients.

Entre 2001 et 2003, l'étude ISAM a montré l'inverse : 14 % du temps avec un INR inférieur à 2 et 27% du temps avec un INR supérieur à 3 [69].

Une valeur d'INR >4,5 constitue un facteur de risque hémorragique (RR=5,96 ; p<0,0001) [43]. Le logiciel LOGICAVK n'a permis de recenser que les INR >5. Nous comptons 2,5 % d'INR supérieurs à 5, soit 1,86 % du temps. En France en 2003, le pourcentage des INR supérieurs à 4,5 est de 4,7 % (versus 6,7 % en 2000) et les valeurs d'INR supérieures à 5 représentent 2,8 % des résultats [74].



Le délai observé entre deux mesures d'INR est de 13 jours. Mais ce délai est difficilement interprétable car nous n'avons pas effectué d'analyse en sous-groupe en séparant les patients en phase d'équilibre et ceux en phase d'initiation. Ce délai est plus long que celui recommandé en phase d'initiation (2 à 4 jours) mais plus court qu'en phase d'équilibre (contrôle au moins une fois par mois) [75]. Sachant que 83 % des patients étaient déjà sous AVK avant leur hospitalisation et donc en phase de suivi, il semble que le rythme des contrôles biologiques soit en accord avec les recommandations.

L'étude de l'assurance maladie en aquitaine [73] retrouvent un délai moyen entre deux INR consécutifs de 24 jours (écart type 8,8).

### **c) Comparaison des populations**

Dans notre étude, la population est âgée, vivant principalement à domicile, avec un risque d'accidents thromboemboliques élevé (CHA2DS2-VASC moyen à 4,5) et un risque hémorragique modéré (HASBLED moyen à 2,2).

Comme il est observé sur le plan national, la molécule la plus utilisée est la fluindione même si sa demi-vie est plus courte que la coumadine et donc moins stable. De plus, la galénique de la fluindione n'est pas très adaptée aux posologies souvent prescrites. Il n'est pas toujours facile d'obtenir avec précision des  $\frac{1}{4}$  de comprimés. Et ceci d'autant plus que le patient est âgé. De nombreux gériatres conseillent d'utiliser chez les sujets âgés la warfarine qui permet par son faible dosage pour le comprimé à 2mg d'ajuster plus précisément les doses [76].

Dans le monde, la warfarine est la molécule la plus utilisée, notamment aux Etats -Unis. Elle est l'AVK de référence dans la grande majorité des études internationales. C'est donc l'AVK le mieux évalué.

Par ailleurs, la fluindione expose à de nombreux effets indésirables immunoallergiques parfois graves. Des atteintes cutanées, hépatiques ou rénales ont surtout été rapportées [76].

Nos résultats confirment que les médecins généralistes sont très impliqués dans la gestion des traitements par AVK au point de vue éducation thérapeutique, surveillance des INR et adaptation des posologies. En France dans plus de 90 % des cas le suivi sous AVK est assuré par le médecin traitant [66].

On observe un manque de communication entre l'hôpital et la ville. Dans 40 % des courriers de sortie d'hospitalisation, il n'y a pas d'information sur la date et le résultat du dernier INR, l'INR cible ou la date du prochain contrôle INR.

En 2003, l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) d'Ile-de-France a réalisé une étude évaluant l'articulation entre les différents acteurs de soins dans le traitement AVK [77]. L'étude a porté sur 1 954 patients tirés au sort ayant eu au moins une prescription d'AVK délivrée par une officine au cours du mois de décembre 2002. Pour chacun de ces patients, le médecin prescripteur, le pharmacien d'officine et le biologiste ont été interrogés pour faire part de leurs attentes et suggestions concernant le suivi et la sécurité des AVK. Il en ressort la systématisation du carnet de suivi des AVK, le développement de la communication entre les professionnels (médecins, pharmaciens, biologistes), l'information de l'équipe officinale, ainsi que le développement de l'éducation des patients (séances d'informations, documentation à remettre aux patients, etc.).

Dans notre population, l'utilisation d'un carnet de suivi aux traitements AVK est peu répandue : un tiers des patients seulement.

Dans l'étude de l'URCAM d'Ile-de-France [77], 59 % des patients n'ont pas de carnet, 75 % des médecins ne savent pas où s'en procurer, seuls 9 % des pharmaciens et 12 % des laboratoires sont à même d'en proposer un.

#### **d) Les évènements cliniques**

Notre étude retrouve 2,4 % d'effets indésirables graves chez les patients dont le traitement AVK n'a pas été interrompu durant la période de suivi : 1,8 % d'hémorragies graves et 0,6 % d'AVC ischémique.

Nos résultats sont difficilement comparables à ceux observés dans les études compte tenu de la petite taille de notre échantillon.

Dans les études comparant les anticoagulants oraux directs à la warfarine les taux d'évènements indésirables observés sont plus importants : 2,88 % d'AVC ischémiques et 7,3 % d'hémorragies majeures [71].

## **II. Limites de l'étude**

### **a) Le type d'étude**

Le caractère rétrospectif de l'étude engendre un biais de mémorisation. Ce biais est d'autant plus important dans notre étude que la population incluse est âgée et donc avec un risque plus grand de troubles de la mémoire.

## **b) La taille de l'échantillon**

L'échantillon de patients inclus est faible, ce qui rend notre étude peu puissante.

L'analyse en sous-groupe contribue elle aussi à la réduction des effectifs. Les analyses comparatives des moyennes des TTR en sous-groupe est donc difficilement interprétable. L'extrapolation des résultats à plus grande échelle semble difficile.

La méthode de calcul du TTR a également réduit la taille de l'échantillon. Mais elle a permis d'homogénéiser la durée des traitements AVK. En effet la durée de traitement c'est-à-dire la période entre le premier et le dernier INR retrouvés était très variable d'un patient à l'autre. Le calcul du TTR n'a en fait porté que sur 65 patients-années, c'est-à-dire 65 patients traités par AVK pendant 1 an.

## **c) Le critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal choisi: le TTR est un critère de jugement intermédiaire permettant d'évaluer l'efficacité et les risques d'un traitement par AVK. Le critère le plus pertinent pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables graves des AVK est le nombre d'évènements cliniques ischémiques et hémorragiques. Mais compte tenu de la prévalence relativement faible de ces évènements ischémiques et hémorragiques, le nombre de sujet nécessaire pour montrer une différence significative doit être important. Sur un petit échantillon de patients il est donc plus approprié d'évaluer le TTR.

Le TTR est le gold standard pour juger l'équilibre d'un traitement par AVK car directement corrélé aux évènements cliniques [35].

## **d) Recueil des INR**

Seuls les INR réalisés dans les deux laboratoires biologiques participant à l'étude ont été pris en compte pour le calcul du TTR. Il est probable que certains patients aient au cours de leur période de suivi réalisé de façon ponctuelle un ou plusieurs INR dans un laboratoire hospitalier ou un autre laboratoire de ville.

Sur le territoire géographique déterminé, ce risque est tout de même modéré car il existe uniquement trois laboratoires d'analyses médicales. Le laboratoire qui n'a pas souhaité participer au projet étant beaucoup plus petit avec une activité moindre comparé aux deux autres. Nous avons donc choisi d'exclure tous les patients se déclarant client même occasionnel dans ce laboratoire. Mais il n'est pas exclu que des patients inclus aient effectué

un INR dans ce même laboratoire, notamment les patients qui ont été prélevés par une infirmière au domicile et qui ne savent pas où a été apporté le prélèvement.

#### **e) Calcul du TTR et analyse comparative**

Le calcul du TTR global moyen a été effectué en cumulant le nombre de jours total passés dans la zone thérapeutique pour annuler l'impact de la variation des durées de traitement entre chaque patient.

Par contre dans les analyses comparatives, nous avons effectué des moyennes de TTR. Ce n'est pas le TTR global du sous-groupe qui a été comparé.

### **III. Perspectives et hypothèses : FAREMBOL-AMBU 2<sup>ième</sup> partie**

Cette étude FAREMBOL-AMBU 1<sup>ière</sup> partie a permis l'évaluation de l'équilibre des AVK dans la population des 75 ans et plus du territoire agenais traités pour une FA. Selon les données décrites dans la littérature, l'équilibre du traitement AVK obtenu dans notre territoire géographique déterminé n'est pas optimal. Divers outils validés ont montré qu'il était possible d'améliorer le TTR et d'atteindre des valeurs supérieures à 70 % et donc de réduire le nombre d'évènements cliniques indésirables.

La seconde partie de l'étude FAREMBOL-AMBU a débuté durant le 1<sup>ier</sup> semestre 2014. Cette étude prospective et multicentrique a pour but d'améliorer l'équilibre du traitement par AVK chez les patients de 75 ans et plus après mise à disposition d'outils d'éducation, d'alertes et de rappels automatiques, d'aide à la gestion des posologies et d'outils facilitant la collaboration entre les professionnels de Santé impliqués dans la gestion des traitements par AVK ainsi que celle des patients et des aidants. L'analyse statistique reposera aussi sur le calcul du TTR global.

Cette étude a comme particularité d'être grandeur nature et son approche se veut pluridisciplinaire avec la participation de différents professionnels de santé : les praticiens hospitaliers, les médecins traitants, les biologistes et les pharmaciens.

Les interventions proposées pour l'amélioration de l'équilibre du traitement par AVK sont :

- ❖ Au près des médecins hospitaliers :
  - Rappel de la nécessité de distribuer aux patients lors de leur sortie d'hospitalisation le carnet d'information et de suivi des AVK édité par l'ANSM [57],

- Edition d'un courrier de sortie d'hospitalisation spécifique au suivi par AVK et reprenant les principaux éléments du traitement : l'indication et le nom de l'AVK prescrit, la posologie, l'INR cible, la date et le résultat du dernier INR, la date du prochain contrôle.
- ❖ Auprès des médecins généralistes et des médecins généralistes régulateurs au centre 15 :
    - Présentation du logiciel d'aide à la prescription LOGICAVK,
    - Rappel des recommandations de l'ESC 2012 : rappel des scores CHADS2, CHA2DS2-VASc et HAS-BLED,
    - Rappel des conduites à tenir de l'HAS 2008 [68] en cas de surdosage (symptomatiques ou asymptomatiques), ou de gestes invasifs, des principales interactions médicamenteuses avec les AVK et la conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose.
- ❖ Auprès des biologistes :
    - Proposition d'une procédure à suivre en cas d'INR hors de la zone cible et d'absence du médecin traitant : les médecins régulateurs au centre 15 ont accès via le logiciel LOGICAVK aux données de tous les patients inclus dans l'étude,
    - Amélioration de la communication entre biologiste et médecin via le courrier standardisé de sortie qui sera également adressé aux biologistes.
- ❖ Auprès des pharmaciens :
    - Promouvoir la création du dossier pharmaceutique pour chacun des patients,
    - Inciter à la distribution du carnet de suivi des AVK au patient si ça n'a pas été fait à la sortie d'hospitalisation et veiller à son bon remplissage,
    - Penser à alerter le patient sur les risques d'interactions médicamenteuses lors de la délivrance d'un nouveau traitement notamment pour les médicaments délivrés sans ordonnance,
    - Inciter à respecter les dates de réalisation des INR inscrites par le patient sur le carnet.

L'étude de Fitzmaurice en 2002 a montré, que l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription par les médecins traitants dans leur cabinet améliore le temps passé dans la zone thérapeutique cible [78].

Le logiciel LOGICAVK est une aide à la prescription des AVK. Il exploite une base de règles de prescription ayant été développée et maintenue à Toulouse dans la clinique des anticoagulants depuis le début des années 2000.

Il s'adapte aux trois types de molécules présentes sur le marché. Il prend en compte la période de traitement (induction, relais héparine-AVK, suivi en équilibre), l'âge du patient, son poids, la zone thérapeutique en fonction de l'indication, et la durée de traitement afin de proposer un arrêt du traitement en temps voulu.

Ce logiciel d'aide à la prescription met à disposition des outils d'alertes, de rappels automatiques, d'aide à la gestion des posologies et des outils facilitant la collaboration des professionnels de Santé impliqués dans la gestion des traitements par AVK.

A ce jour il est utilisé par 6 réseaux de médecins en France : le service de cardiologie de Dôle, le centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants de haute Normandie, la clinique des anticoagulants de Toulouse, un réseau de 3 médecins généralistes sur Toulouse, le service d'hématologie biologique de l'Hôtel-Dieu et la clinique des anticoagulants de Beaujon [67]. L'étude de ces 6 centres retrouve un TTR de plus de 70 % dans la quasi-totalité des cliniques. Le TTR global est de 72,1 %. Le groupe des 3 médecins généralistes initialement formés à l'éducation du traitement AVK obtient pour un suivi de 94 patients un TTR de 71,2 %. Tous les patients sont éligibles et donc toutes les indications de traitement par AVK possibles.

Ce logiciel est simple d'utilisation et peu chronophage. Pour créer un nouveau patient, seules 9 données sont nécessaires à son fonctionnement : nom et prénom, date de naissance, poids, date de début du traitement, durée du traitement, zone thérapeutique cible, nom de la molécule utilisée et période de traitement: induction ou équilibre. La figure 13 illustre la page de saisie d'un nouveau patient. En rouge sont indiqués les éléments obligatoires à saisir.

AJOUTER UN PATIENT

http://go.mia.../fwlink/?... AJOUTER MODIFIER SUPPRIMER RETOUR

Numéro de dossier:	
Créé par:	Cambus
Titre:	
Nom:	
Prénom:	
Né(e) le:	/ / (Jour/Mois/Année)
Poids:	
Adresse:	
Code Postal:	
Ville:	
Téléphone 1:	
Téléphone 2:	
Fax:	
Email:	
Notes:	
Motif traitement:	Aucun
Arrêt traitement:	Oui: <input type="radio"/> Non: <input checked="" type="radio"/>
Date début traitement:	29 / 05 / 2014 (Jour/Mois/Année)
Long Terme:	Oui: <input type="radio"/> Non: <input checked="" type="radio"/> Durée (mois): <input type="text"/> Arrêt: / / (Jour/Mois/Année)
Zone thérapeutique INR:	<input type="radio"/> 2 à 3 (cible 2.5) <input type="radio"/> 2.5 à 3.5 (cible 3) <input type="radio"/> 3 à 4.5 (cible 3.75)
Type AVK:	<input type="radio"/> Coumadine <input type="radio"/> Previscan <input type="radio"/> Sintrom
Période de traitement:	<input type="radio"/> Induction <input type="radio"/> Equilibre

Figure 13: Logiciel LOGICAVK : ajout d'un patient.

La figure 14 montre la simplicité d'utilisation du logiciel. Lors de chaque prise de sang de contrôle, il suffit d'indiquer en cliquant sur le nom du patient, la date si elle est différente de celle du jour et le résultat de l'INR.

Aujourd'hui: 29/05/2014

PATIENT 101 AGEN (Pas de contact direct CAC/patient)		Motif traitement: Aucun									
Né(e) le: 20/2/1929 (Age: 85)		Previscan - Equilibre									
Téléphone 1:		Zone thérapeutique INR: <b>2 à 3 (cible 2.5)</b>									
Téléphone 2:		Début Traitement: 04/06/2012									
RENSEIGNEMENTS PATIENT		Long Terme: Oui									
Médecin Référent: Aucun		Laboratoire: Aucun									
Médecin: Aucun		Médecin: Aucun									
Médicaments associés: Aucun											
Notes:											
Nombre jours total	Temps au Dessous (%)	Temps Zone (%)	Temps au Dessus (%)	Moyenne	Coeff. Variation						
175	22.24	<b>47.40</b>	30.36	2.72	29.50						
SAISIE INR / CALCUL DE DOSE					SUPPRIMER DERNIER INR						
<input type="radio"/> Aujourd'hui		INR = <input type="text" value="4.1"/>		CALCULER LA DOSE							
<input checked="" type="radio"/> A la date du: 12 / 12 / 2012		Laboratoire: <input type="text" value="Aucun"/>									
Date	INR	Dose proposée	Dose prescrite	Prochain INR	Jours d'arrêt	Règles	D-Di	Note	Note à imprimer	Utilisateur	Laboratoire
26/11/2012	1.49	0.00	0.00	29/11/2012	0	1102				Cambus	
25/10/2012	1.97	0.00	0.00	01/11/2012	0	1104, 1127				Cambus	
25/09/2012	2.10	0.00	0.00	23/10/2012	0	1117				Cambus	
13/09/2012	2.79	0.00	0.00	11/10/2012	0	1117				Cambus	

Figure 14: Page de saisie d'un INR sur le logiciel LOGICAVK

Lors de chaque saisie d'INR, le logiciel fournit des recommandations ou des alertes spécifiques: modification éventuelle de posologie, date du prochain INR, questions à poser au patient (prise éventuelle de médicaments potentialisateurs ou inhibiteurs ou modification récente de ses habitudes alimentaires), conduite à tenir en cas d'INR excessif : nombre de jours de suspension du traitement et si nécessaire dose de vitamine K à administrer, dose de PPSB de Kaskadil®/Kanokad®, hospitalisation).(Figure 15)

Notes:											
Nombre jours total	Temps au Dessous (%)	Temps Zone (%)	Temps au Dessus (%)	Moyenne	Coeff. Variation						
175	22.24	47.40	30.36	2.72	29.50						
INR:	4.1										
Dose proposée:	0 comprimés										
Instructions de dosage:											
Prochain INR dans:	2 jours										
Date prochain INR:	Vendredi 14/12/2012										
Nombre de jours d'arrêt:	0										
Note:											
Note à imprimer:											
D-Di:											
Commentaire:	Veuillez vérifier que votre patient ne prend pas de médicament(s) potentialisateur(s) des AVK et/ou n'a pas réduit de façon importante ses apports alimentaires de vitamine K.										
Nombre de règles déclenchées:	1										
Règle(s) déclenchée(s):	1108										
<input type="button" value="Valider"/> <input type="button" value="Mise à jour des champs instruction de dosage et date prochain INR"/>											
Date	INR	Dose proposée	Dose prescrite	Prochain INR	Jours d'arrêt	Règles	D-Di	Note	Note à imprimer	Utilisateur	Laboratoire
26/11/2012	1.49	0.00	0.00	29/11/2012	0	1102				Cambus	
25/10/2012	1.97	0.00	0.00	01/11/2012	0	1104, 1127				Cambus	
25/09/2012	2.10	0.00	0.00	23/10/2012	0	1117				Cambus	

Figure 15: Proposition faite par le logiciel LOGICAVK lors de la saisie d'un INR

Le logiciel permet aussi l'impression d'un calendrier pour le patient avec rappel de la dose journalière et date du prochain contrôle INR. (Annexe 4) Le patient se sert du calendrier pour cocher chaque jour la bonne prise du traitement et n'oublie pas de faire son prochain contrôle INR.

Le logiciel, sur sa page d'accueil, alerte également le médecin si des INR ne sont pas effectués à la date recommandée afin de recontacter les patients (figure 16).



Liste des INR en attente:					
Nom	Prénom	Créateur	Date prévue INR	Jours de Retard	Tél
test calcul TTR selon INR pro	1	Cambus	03/10/2006	2795	
PATIENT 154	AGEN	Cambus	16/04/2012	773	
PATIENT 125	AGEN	Cambus	14/05/2012	745	
PATIENT 127	AGEN	Cambus	22/06/2012	706	
PATIENT 115	AGEN	Cambus	04/07/2012	694	
PATIENT 123	AGEN	Cambus	12/07/2012	686	
PATIENT 39	AGEN	Cambus	20/07/2012	678	
PATIENT 110	AGEN	Cambus	02/08/2012	665	
PATIENT 150	AGEN	Cambus	03/08/2012	664	
PATIENT 158	AGEN	Cambus	16/08/2012	651	

Figure 16: Menu principal du logiciel LOGICAVK récapitulant les INR non réalisés

L'objectif de l'étude FAREMBOL-AMBU est donc d'améliorer l'équilibre du traitement par AVK chez les patients de 75 ans et plus suivis pour une FA en améliorant le TTR d'au moins 12 %.

#### IV. Emergence des anticoagulants oraux directs

Depuis Août 2011, trois anticoagulants oraux directs (AOD) ont obtenu l'AMM en France dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque : le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban commercialisés sous les noms de Pradaxa, Xarelto et Eliquis.

Leurs mécanismes d'action diffèrent de celui des AVK : ceux sont des inhibiteurs de la thrombine ou du facteur Xa.

La méta-analyse de Ruff [71] reprenant les 4 grandes études comparant les AOD à la warfarine (étude RE-LY [72] pour le dabigatran, ROCKET AF [79] pour le rivaroxaban et ARISTOTLE [80] pour l'apixaban et ENGAGE AF-TIMI [81] pour l'edoxaban) montre que les AOD réduisent, globalement et de manière significative, les risques d'AVC ischémique, d'hémorragie cérébrale et la mortalité comparés à la warfarine. Par contre on observe une augmentation des hémorragies digestives.

Contrairement aux AVK, ces AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique régulière. Ils apparaissent ainsi d'utilisation plus facile mais peuvent, comme pour tous anticoagulants, être responsables de complications hémorragiques graves voire mortelles.

D'autant plus qu'à ce jour il n'existe pas d'antidote et ni de donnée validée concernant la surveillance biologique en cas de surdosage ou de nécessité de geste chirurgical en urgence. Seule la dialyse semble être un recours [82].

La sécurité d'utilisation des AOD n'est donc pas meilleure que celle sous AVK.

Ils présentent également d'autres limites :

- La compliance au traitement est difficile à évaluer en l'absence de surveillance biologique d'autant plus que l'administration du dabigatran et de l'apixaban est biquotidienne,
- Leurs coûts restent élevés,
- Le recul est limité notamment sur leurs tolérances,
- L'adaptation des posologies est nécessaire en cas d'insuffisance rénale et de poids extrêmes pour le dabigatran. Dans une étude néo-zélandaise réalisée chez des patients âgés (2/3 des patients ont plus de 80 ans, 78 observations d'hémorragies), la moitié des hémorragies sous dabigatran est survenue chez des patients qui pesaient moins de 60 kg [83],
- le risque d'interactions médicamenteuses est présent notamment avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P par exemple les inhibiteurs calciques et des anti-arythmiques tel que l'amiodarone,
- des précautions d'emploi sont nécessaires. D'après la RCP, l'ouverture des gélules de dabigatran augmente la biodisponibilité de 75 %. Compte tenu du risque d'hémorragie, il est important d'avertir les patients de ne pas ouvrir ou mâcher les gélules [83].

L'adaptation des posologies et des précautions d'emploi sont d'autant plus nécessaires chez les sujets âgés à haut risque d'insuffisance rénale. Dans l'étude néo-zélandaise, 2/3 des hémorragies sous dabigatran sont survenues chez des patients de plus de 80 ans [83].

Devant l'absence de recul sur ces AOD, l'HAS [84] a publié une fiche de bon usage en juillet 2013. Elle rappelle que les AVK restent la référence dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation atriale.

La prescription des AOD peut être envisagée :

- Chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) est difficile malgré une observance correcte ;
- Ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Par conséquent, les anticoagulants oraux directs (AOD) ne sont pas, pour l'instant, des traitements de première intention dans la prévention du risque thromboembolique en cas de FA. Ils restent une alternative aux AVK, surtout chez les patients pour lesquels il est difficile d'équilibrer l'INR. Les AVK resteront utiles encore longtemps, et notamment chez les personnes âgées, étant donné l'absence d'antidote disponible et le risque de surdosage et donc d'hémorragie dans cette population fragile.

## CONCLUSION

Tous les patients de 75 ans et plus en FA non valvulaire sont à haut risque thromboembolique. Selon les recommandations de l'ESC, cette population présente une indication formelle à un traitement anticoagulant en l'absence de contre-indication et après avoir évalué leur risque hémorragique via le score HASBLED. Un score supérieur à 3 ne représente pas une contre-indication aux traitements par AVK mais doit inciter à une surveillance accrue des patients.

Les AVK dont l'efficacité est largement reconnue sont sous-utilisés par crainte de complications hémorragiques graves voire mortelles.

L'efficacité et la sécurité de prescription des traitements AVK sont directement corrélées au temps passé dans la zone thérapeutique cible. La balance bénéfice/risque d'un traitement AVK semble favorable pour des TTR supérieurs à 70 %.

Dans notre étude, nous constatons que la gestion des AVK sur le territoire agenais n'est pas satisfaisante. Le TTR observé de 58 % n'est pas optimal. Seul un quart des patients ont un TTR supérieur à 70 %. Face à la prescription d'AVK, les informations sur leurs précautions d'emploi et leurs risques sont trop peu souvent délivrées. La communication hôpital-ville n'est pas bien établie.

Différents outils comme les programmes d'éducation thérapeutique, les appareils d'automesure de l'INR, les logiciels d'aide à la prescription des AVK, l'utilisation d'un carnet de suivi ont été validés pour améliorer le temps passé dans la zone thérapeutique

Dans ce contexte, on peut supposer que la mise en place d'outils d'éducation, d'aide à la gestion des posologies et d'outils facilitant la collaboration entre les divers professionnels de Santé peut améliorer l'équilibre des patients sous AVK. Grâce à ces outils, l'étude FAREMBO-AMBU menée sur le même territoire géographique, chez une population semblable à savoir les patients de 75 ans et plus en FA non valvulaire a pour objectif d'augmenter le TTR de 58 à 70 %.

Depuis 2011, les AVK sont concurrencés par les inhibiteurs directs de la thrombine : les AOD. Malgré leurs utilisations moins contraignantes du fait de l'absence de suivi biologique,

ces molécules sont toutes aussi dangereuses. Des précautions d'emploi sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale et de poids extrêmes. L'absence d'antidote en cas de saignement ou de nécessité de chirurgie en urgence rend même leur utilisation périlleuse.

Les AVK restent, à ce jour, les anticoagulants de référence en cas de FA, notamment chez les sujets âgés à haut risque d'insuffisance rénale et donc de surdosage. L'amélioration de l'équilibre des AVK reste donc plus que jamais nécessaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM, *Les anticoagulants en France en 2012: Etat des lieux et surveillance*. 2012.
2. 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.
3. European Heart Rhythm, A., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Europace*, 2010. **12**(10): p. 1360-420.
4. Ogilvie, I.M., et al., *Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review*. *Am J Med*, 2010. **123**(7): p. 638-645 e4.
5. Hylek, E.M., et al., *Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation*. *Stroke*, 2006. **37**(4): p. 1075-80.
6. 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.
7. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(8): p. 949-53.
8. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. *Stroke*, 1991. **22**(8): p. 983-8.
9. Feinberg, W.M., et al., *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications*. *Arch Intern Med*, 1995. **155**(5): p. 469-73.
10. Chugh, S.S., et al., *Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(2): p. 371-8.
11. Miyasaka, Y., et al., *Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 119-25.
12. Lamassa, M., et al., *Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project)*. *Stroke*, 2001. **32**(2): p. 392-8.
13. Marini, C., et al., *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. *Stroke*, 2005. **36**(6): p. 1115-9.
14. Kakkar, A.K., et al., *International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)*. *Am Heart J*, 2012. **163**(1): p. 13-19 e1.
15. Thrall, G., et al., *Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. *Am J Med*, 2006. **119**(5): p. 448 e1-19.
16. Dorian, P., et al., *The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(4): p. 1303-9.
17. Das, A.K., et al., *The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation*. *Age Ageing*, 2007. **36**(1): p. 95-7.
18. Debray, M., et al., *Oral anticoagulants in the elderly*. *Rev Med Interne*, 2003. **24**(2): p. 107-17.

19. Université d'Angers [en ligne], *La coarboxylation*. <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/2ModifPOSTtraduc/7Carboxylation/1Carboxylation.htm>, consulté le 21 janvier 2014.
20. Siguret, V., *Vitamin K: metabolism, physiopathology, implication in the inter- and intra-individual variability in the response to the vitamin K antagonists*. *hématologie*, 2006. **12**(6): p. 389-99.
21. *Les médicaments antivitamin K (AVK) : conseils pratiques pour le personnel soignant*. Afssaps 2009. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/91d142089d9cfb55eb52674184ac045d.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/91d142089d9cfb55eb52674184ac045d.pdf).
22. Siguret, V.G., I. Pautas, E., *Anticoagulation therapy in the elderly: special considerations*. *Rev Hematologie*, 2009. **15**(3): p. 223-34.
23. Furie, B., *Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists?* *n engl j med*, 2013.
24. Pirmohamed, M., et al., *A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin*. *N Engl J Med*, 2013.
25. Kimmel, S.E., et al., *A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing*. *N Engl J Med*, 2013.
26. Verhoef, T.I., et al., *A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Acenocoumarol and Phenprocoumon*. *N Engl J Med*, 2013.
27. *Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance*. ANSM 2012. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf).
28. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. *ann intern med*, 2007. **146**(12): p. 857-67.
29. Hylek, E.M., et al., *An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(8): p. 540-6.
30. Fang, M.C., et al., *Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation*. *ann intern med*, 2004. **141**(10): p. 745-52.
31. Connolly, S.J., et al., *Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range*. *Circulation*, 2008. **118**(20): p. 2029-37.
32. Gallagher, A.M., et al., *Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients*. *Thromb Haemost*, 2011. **106**(5): p. 968-77.
33. Rosendaal, F.R., et al., *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. *Thromb Haemost*, 1993. **69**(3): p. 236-9.
34. INRPRO [en ligne], <http://www.inrpro.com/rosendaal.asp>, consulté le 20 janvier 2014.
35. Wan, Y., et al., *Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008. **1**(2): p. 84-91.
36. Morgan, C.L., et al., *Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control*. *Thromb Res*, 2009. **124**(1): p. 37-41.

37. *EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux.* Coordination CRPV de Bordeaux. (non publiée), Décembre 2007.
38. *ENEIS: Etude nationale sur les évènements graves liés aux soins.* DREES. *Etudes et Résultats* n°398, mai 2005 et *Série Etudes et Recherches* n°110, septembre 2011.
39. *Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : facteurs de risque.* Enquête menée avec les Services de Neurochirurgie français par l'Association des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Afssaps 2000.  
[http://ansm.sante.fr/content/download/20096/243879/version/1/file/avk\\_hemorragie+systeme\\_nerveux\\_central.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/20096/243879/version/1/file/avk_hemorragie+systeme_nerveux_central.pdf).
40. Linkins, L.A., P.T. Choi, and J.D. Douketis, *Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis.* *ann intern med*, 2003. **139**(11): p. 893-900.
41. Pautas, E., et al., *Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management.* *Drugs Aging*, 2006. **23**(1): p. 13-25.
42. van Walraven, C., et al., *Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis.* *JAMA*, 2002. **288**(19): p. 2441-8.
43. Palareti, G., et al., *Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy.* *Lancet*, 1996. **348**(9025): p. 423-8.
44. Hylek, E.M., et al., *Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation.* *Circulation*, 2007. **115**(21): p. 2689-96.
45. Kagansky, N., et al., *Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients.* *Arch Intern Med*, 2004. **164**(18): p. 2044-50.
46. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.* *JAMA*, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
47. Lip, G.Y., et al., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.* *Chest*, 2010. **137**(2): p. 263-72.
48. Poli, D., et al., *Stroke risk stratification in a "real-world" elderly anticoagulated atrial fibrillation population.* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. **22**(1): p. 25-30.
49. Gage, B.F., et al., *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF).* *Am Heart J*, 2006. **151**(3): p. 713-9.
50. Fang, M.C., et al., *A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study.* *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(4): p. 395-401.
51. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.* *Chest*, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
52. Roldan, V., et al., *Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy.* *Chest*, 2013. **143**(1): p. 179-84.
53. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.* *Eur Heart J*, 2012. **33**(21): p. 2719-47.



54. *Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK)*. dossier iatrogénie AVK, ANSM 2012.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf).
55. Pernod, G., et al., *EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study*. J Gen Intern Med, 2008. **23**(9): p. 1441-6.
56. *Centre de référence en éducation thérapeutique des pathologies vasculaires de l'arc alpin*. Réseau Granted. <http://granted.ujf-grenoble.fr/prresentespacprof.htm>, consulté le 31 mai 2014.
57. *Carnet d'information et de suivi du traitement. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK*. Afssaps 2011.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf).
58. *Guide d'accompagnement des patients sous AVK*. Assurance maladie 2013.  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/GuideAccompagnementAVK.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/GuideAccompagnementAVK.pdf), consulté le 31 mai 2014.
59. *Entretien pharmaceutique AVK. Fiche de suivi patient*. Assurance maladie 2013.  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/EntretienPharmaceutiqueQuestionnaire.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/EntretienPharmaceutiqueQuestionnaire.pdf), consulté le 31 mai 2014.
60. Poller, L., et al., *Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation*. Lancet, 1998. **352**(9139): p. 1505-9.
61. Manotti, C., et al., *Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PProgram for Oral Anticoagulant Treatment)*. Haematologica, 2001. **86**(10): p. 1060-70.
62. Héritier, C., A. N'GUYEN, and a.a. Cambus J.P. , *Comment réduire les risques des AVK? Utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription*. Rev Prat, 2007. **21**: p. 754-755.
63. Imbert, P., et al., *Evaluation of a mobile electronic assistant to aid in fluindione prescription: the INRPlus cluster randomized trial*. Thromb Res, 2014. **133**(5): p. 756-61.
64. Heneghan, C., et al., *Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2006. **367**(9508): p. 404-11.
65. *Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K en vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR*. HAS 2008. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese\\_inr\\_1437.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf).
66. Leger P., C.J.P., Boneu B., Boccalon H., *Les cliniques d'anticoagulants*. Sang Thrombose Vaisseaux, 2003. **15**(6): p. 288-90.
67. Cambus, J.P., Magnin, D. and al, *Anticoagulant clinics are they effective in France? Performance evaluation of six anticoagulant clinics concerning the management of vitamin K antagonists*. Rev Med Int, 2013. **34**: p. 515-21.
68. *Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K*. HAS 2008. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_recommandations\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf).

69. Mahé I, B.d.S.C., Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L., *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 Dec. **35**: p. 1797-803.
70. Ansell, J., et al., *Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM).* J Thromb Thrombolysis, 2007. **23**(2): p. 83-91.
71. Ruff, C.T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.* Lancet, 2014. **383**(9921): p. 955-62.
72. Wallentin, L., et al., *Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial.* Lancet, 2010. **376**(9745): p. 975-83.
73. Lecroart, I., *Traitement anti-coagulant au long cours par anti-vitamines K: qualité de la prise en charge et suivi biologique en Aquitaine* Rev Prat Med Gen, 2005. **19**: p. 235-8.
74. *Suivi biologique du traitement par antivitamine K. Etude menée auprès des laboratoires d'analyses médicales.* Afssaps 2003.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/dad15c4b267dab4ac640ca3c299227b4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dad15c4b267dab4ac640ca3c299227b4.pdf).
75. ANSM, *Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK).* 2012.
76. Pautas, E.S., V., *Anticoagulants chez le sujet âgé.* Rev Prat Med Gen, 2007. **21**(776/777).
77. *Surveillance des patients sous antivitamine K en Île-de-France.* Union Régionale des caisses d'assurance maladie d'Île-de-France 2004.  
<http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/308961/>, consulte le 31 janvier 2014.
78. Fitzmaurice, D.A., et al., *Does the Birmingham model of oral anticoagulation management in primary care work outside trial conditions?* Br J Gen Pract, 2001. **51**(471): p. 828-9.
79. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
80. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
81. Giugliano, R.P., C.T. Ruff, and E. Braunwald, *Once-daily edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2013. **369**: p. 2093-104.
82. Ageno, W., et al., *Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e44S-88S.
83. *Dabigatran: hémorragies graves parfois mortelles.* Rev Prescrire, 2012. **32**(349): p. 835-37.
84. *Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®).* HAS 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf).

# ANNEXES

Annexe 1 : Outils de l'étude intra-hospitalière FAREMBOL menée par le CCECQA et l'OMEDIT

Outils téléchargeables sur le site du CCECQA : <http://www.ccecqa.asso.fr/>

### 5) GESTION PÉRIOPÉRATOIRE (interventions programmées)

Quelle que soit la situation envisagée, il s'agit de faire la balance entre le risque thrombotique et le risque hémorragique de l'acte invasif ou de la chirurgie.

**Recommandations de la HAS et du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT), 2008 :** « prise en charge des situations en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques, chez les patients traités par AVK, en ville ou en milieu hospitalier ».

**SYNTHÈSE DU GROUPE DE TRAVAIL RÉGIONAL**

- > Un petit nombre d'actes, responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés\*, peuvent être réalisés en ville sans interrompre les AVK (INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste), s'il n'existe pas de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant, ex : anti-inflammatoires, antibiothérapie) et sous réserve d'assurer la surveillance post-opératoire pendant le temps nécessaire.

**SYNTHÈSE DU GROUPE DE TRAVAIL RÉGIONAL**

- > En cas d'acte chirurgical à risque hémorragique modéré ou élevé
  - Prendre un avis spécialisé (cardiologue) pour décider de la conduite à tenir
  - Les décisions de l'équipe médo-chirurgicale doivent être prises en concertation avec le médecin traitant et le cardiologue.
- > Si l'arrêt des AVK s'impose, il importe de reprendre ensuite le traitement AVK conformément au point 2 : « Initiation et stabilisation du traitement AVK », comme si c'était la première fois (présence ou absence de relai par héparine).
- > Dans tous les cas, privilégier la communication entre les professionnels pour une décision concertée dans l'intérêt du patient.

**SYNTHÈSE DU GROUPE DE TRAVAIL RÉGIONAL**

- > Exemple de la conduite à tenir dans le cas d'une extraction dentaire
  - Le dentiste doit se mettre en relation avec le médecin traitant, qui l'informe que l'arrêt temporaire des AVK puis sa reprise sont plus recommandables pour le patient > 75 ans en FA qu'un saignement pouvant être rapidement contrôlé
  - Recommandations de la Société Française de médecine et chirurgie buccales : [www.societecheibuc.com](http://www.societecheibuc.com)
  - Dans tous les cas INR dans les 24 h. précédant l'intervention
- \* Si le dentiste estime que l'arrêt des AVK reste nécessaire
  - Prendre un avis spécialisé (cardiologue) pour décider de la conduite à tenir
  - Changer éventuellement le contexte du soin (prise en charge hospitalière ...)

\* « Arrêt des AVK, stratégie de la conduite, acte de chirurgie de faible risque hémorragique, conduite à tenir en cas de chirurgie bucco-dentaire », Centre de référence d'endoscopie digestive, [www.hopitalbichat.ap-hopari.com](http://www.hopitalbichat.ap-hopari.com), [avk@hopitalbichat.ap-hopari.com](mailto:avk@hopitalbichat.ap-hopari.com), [www.hopitalbichat.ap-hopari.com](http://www.hopitalbichat.ap-hopari.com)

**POUR OBTENIR DES CARNETS DE SUIVI DES AVK À DISTRIBUER À VOS PATIENTS**

**ADRESSEZ-VOUS À :**

<b>Médecin</b>	La Fédération Française de Cardiologie (FFC) 50, rue des Colonnés du Trièze - 75012 PARIS Fax : 01 43 87 98 12 E-mail : <a href="mailto:infos@fedcardio.com">infos@fedcardio.com</a>
<b>Pharmacien ou biologiste</b>	Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM) E-mail : <a href="mailto:cespharm@cespharm.com">cespharm@cespharm.com</a> <a href="http://www.cespharm.fr">www.cespharm.fr</a>

**Projet Régional de Réduction du risque Thromboembolique chez les patients âgés de 75 ans et plus en fibrillation auriculaire**

**FAREMBOL**

OCTOBRE 2013

**LA PRESCRIPTION ET LA GESTION DES AVK CHEZ LES PERSONNES AGÉES ≥ 75 ANS EN FIBRILLATION AURICULAIRE**

1) RÉFLEXION BÉNÉFICES-RISQUES DE LA PRESCRIPTION D'AVK\*

\* recommandations de la Société Française de Cardiologie (juin 2010)

> Évaluation du rapport de risque thromboembolique : Utilisation du score CHA2DS2-VASc\*

- Score > 2 : anticoagulation orale.
- Score = 1 : anticoagulation orale ou aspirine avec une préférence pour les antithrombotiques oraux.
- Aucun facteur de risque : pas de traitement antithrombotique, ou aspirine avec une préférence pour l'absence de traitement antithrombotique.

\* Acronyme CHA2DS2-VASc : C (Coronnaire Heart Failure), H (Hypertension), A (Age > 75 years), D (Déséquilibre multiple ou poly-thrombotique chronique), A (Antécédent d'AVC), S (Sexe féminin), V (Vasculaire), S (Score maximum)

➔ Seul contre-indication, tout patient ≥ 75 ans en FA est supposé recevoir un traitement anticoagulant

> Évaluation du score de risque hémorragique : Utilisation du score HAS-BLED

- > 4 : risque élevé
- 2, 3 : risque modéré
- 0, 1 : risque faible

Caractéristiques du patient	Points
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
Hypertension	1
Âge > 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AI ou embolie pétriophtérique	2
Pathologie vasculaire (AVC, anévrisme, plaques athérosclérotiques)	1
Âge > 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Caractéristiques	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instable	1
Âge > 65 ans	1
Médicaments ou alcool	1 pour chacun
Score maximum	9

90

**A mettre dans le corps de la lettre de sortie  
 (par exemple, à dicter avec le paragraphe concernant la FA)**

Après avoir évalué le bénéfices/risques de la prévention thromboembolique (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc<sup>1</sup> à : \_\_\_\_ et score HAS BLEED<sup>2</sup> à : \_\_\_\_), il s'avère que ce patient doit être mis sous traitement anticoagulant notamment du fait de son âge élevé, qui est un facteur de risque majeur de complication thromboembolique.

**Le traitement anticoagulant AVK choisi est :**  
 \_\_\_\_\_  
 (nom de spécialité : \_\_\_\_\_\*).


Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité
warfarine	Coumadine*
fluidione	Préviscan*
acenocoumarol	Minisintrom*

L'INR de ce patient doit se situer dans la zone thérapeutique efficace [2 - 3].

- L'anticoagulant oral a été initié le : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ à la dose de : \_\_\_\_\_ mg.
- Le dernier INR, réalisé le : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ était de : \_\_\_\_\_.
- Le prochain INR est à réaliser le : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ puis le : \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

L'évaluation bénéfices/risques du traitement de la prévention thromboembolique est à réactualiser périodiquement selon l'évolution clinique ou biologique de ce patient, notamment à l'aide des scores de risques CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc et HAS BLEED (recommandations Société Européenne de Cardiologie 2010).

**Le schéma d'induction et de stabilisation, avec le rythme des contrôles biologiques à effectuer est joint à ce courrier.**

 Pour les patients qui sortent de l'établissement de santé alors que le relais héparine n'est pas terminé :

- Une héparinothérapie (laquelle, et dose) a été initiée le \_\_/\_\_/\_\_\_\_ soit depuis \_\_\_\_ jours.
- Elle doit être arrêtée dès que l'INR  $\geq 2$ .

**Copies à destination de :**

- Pharmacien hospitalier
- Pharmacien d'officine
- Biologiste de ville
- IDE le cas échéant
- Patient

**Penser à ajouter avec le courrier de sortie dans chaque enveloppe:**

- le schéma d'utilisation de l'anticoagulant correspondant
- ainsi que la plaquette sur la prescription et la gestion des AVK.

METTRE CHACUN DES COURRIERS DANS UNE ENVELOPPE AVEC L'INTITULE DE CHAQUE PROFESSIONNEL DE SANTE QUI PRENDRA EN CHARGE LE PATIENT APRES SA SORTIE, PUIS LES DONNER AU PATIENT QUI COMMUNIQUERA CES INFORMATIONS.

<sup>1</sup> Acronyme CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc: Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years, Diabetes mellitus and prior Stroke or transient ischemic attack, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category  
<sup>2</sup> Acronyme HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65), Drugs/alcohol

Schéma d'induction du Previscan® 20 mg (fluindione) chez les patients ≥ 75 ans en fibrillation auriculaire, INR cible [2-3]*	
Bilan avant traitement : NFS (Hb, plaquettes), hémostase (TP, TCA, Fg).	
PREVISCAN® 20 mg (fluindione)	Dose initiale : 10 mg (1/2 comprimé) Ajustement : palier de 5 mg (soit ¼ de comprimé).

#### Rythme des contrôles biologiques

- Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48+/-12 heures après la première prise d'AVK, pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.
- Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 à 6 jours après la première prise).
- L'ajustement de la posologie des AVK s'effectue par paliers, en contrôlant l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de sa valeur sur deux contrôles successifs
  - ✓ Si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée. Le contrôle de l'INR doit être à nouveau réalisé, tous les 2 à 4 jours, jusqu'à obtention de l'INR cible.
  - ✓ Quand l'INR cible est atteint et stabilisé, la posologie d'AVK doit être maintenue. Les contrôles de l'INR sont progressivement espacés en quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

#### Relai de l'héparinothérapie

- En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'INR soit dans l'intervalle thérapeutique [2-3] 2 jours consécutifs.

\* ANSM. Mise au point sur le bon usage des médicaments AVK. Actualisations Avril 2009. Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé.

#### ✓ Quand devez-vous penser à rapprocher les dosages INR ?

- Lorsque l'observance du traitement n'est pas bonne
- Lors de toute pathologie aiguë intercurrente (infection, fièvre, ...)
- Lors de tout changement de traitement : ajout, mais aussi retrait d'un traitement, ainsi que lors du changement de posologie d'un traitement en cours
- Lors de signes cliniques de saignement

#### ✓ Faut-il réaliser d'autres examens biologiques ?

Il est nécessaire de réaliser périodiquement et surtout lors de tout phénomène intercurrent non connu pouvant induire des variations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique [2-3], les explorations biologiques suivantes :

- Fonction rénale : clairance de la créatinine
- Albuminémie
- CRP

#### ✓ La réévaluation du bénéfice risque de la prévention thromboembolique est à envisager lors des cas suivants :

- Une baisse des facultés cognitives du patient, ou des modifications dans les conditions de vie du patient (entourage, aidant) ayant des conséquences sur la prise médicamenteuse
- Des chutes à répétition
- Une dénutrition ...
  - ➔ Le score HAS BLED (cf plaquette AVK) peut être par exemple être recalculé à chaque nouveau bilan sanguin complet.

**Schéma d'induction de la Coumadine® à 2mg (warfarine) chez les patients ≥ 75 ans en fibrillation auriculaire, INR cible [2-3]\***

Bilan avant traitement : NFS (Hb, plaquettes), hémostase (TP, TCA, Fg).

COUMADINE® 2 mg (Warfarine)	Dose initiale : 4 mg (2 comprimés à 2 mg) Ajustement : palier de 1 mg (½ comprimé à 2 mg).
--------------------------------	---

**Rythme des contrôles biologique**

- Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48+/-12 heures après la première prise d'AVK, pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.
- Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 à 6 jours après la première prise).
- L'ajustement de la posologie des AVK s'effectue par paliers, en contrôlant l'INR tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de sa valeur sur deux contrôles successifs
  - ✓ Si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée. Le contrôle de l'INR doit être à nouveau réalisé, tous les 2 à 4 jours, jusqu'à obtention de l'INR cible.
  - ✓ Quand l'INR cible est atteint et stabilisé, la posologie d'AVK doit être maintenue. Les contrôles de l'INR sont progressivement espacés en quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

**Relai de l'héparinothérapie**

- En raison du temps de latence de l'action des anticoagulants des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'INR soit dans l'intervalle thérapeutique [2-3] 2 jours consécutifs.

\* ANSM, Mise au point sur le bon usage des médicaments AVK. Actualisations Avril 2009. Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé.

- ✓ **Quand devez-vous penser à rapprocher les dosages INR ?**
  - Lorsque l'observance du traitement n'est pas bonne
  - Lors de toute pathologie aiguë intercurrente (infection, fièvre, ...)
  - Lors de tout changement de traitement : ajout, mais aussi retrait d'un traitement, ainsi que lors du changement de posologie d'un traitement en cours
  - Lors de signes cliniques de saignement
- ✓ **Faut-il réaliser d'autres examens biologiques ?**  
Il est sera nécessaire de réaliser périodiquement et surtout lors de tout phénomène intercurrent non connu pouvant induire des variations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique [2-3], les explorations biologiques suivantes :
  - Fonction rénale : clairance de la créatinine
  - Albuminémie
  - CRP
- ✓ **La réévaluation du bénéfice risque de la prévention thromboembolique est à envisager lors des cas suivants :**
  - Une baisse des facultés cognitives du patient, ou des modifications dans les conditions de vie du patient (entourage, aidant) ayant des conséquences sur la prise médicamenteuse
  - Des chutes à répétition
  - Une dénutrition ...
    - Le score HAS BLED (cf plaquette AVK) peut être par exemple être recalculé à chaque nouveau bilan sanguin complet.

# FAREMBOL

Madame, Monsieur,

*Vous êtes sous traitement anticoagulant par antivitamine K (AVK). Ce traitement vous est prescrit car vous avez un trouble de rythme cardiaque (fibrillation auriculaire). Ce médicament est indispensable pour maintenir votre état de santé. Il nécessite une manipulation très précise des doses avec des contrôles biologiques fréquents. Cette plaquette d'informations vous est destinée, car vous avez, vous aussi, un rôle important à jouer dans ce traitement médicamenteux.*

Le rôle d'un traitement AVK est de « fluidifier » votre sang, afin d'empêcher qu'un caillot migre dans les vaisseaux et les bouche (embolie). Il est nécessaire que vous receviez la dose d'AVK qui vous convient parfaitement, afin que le sang ne soit ni trop épais (afin d'éviter la formation de caillots), ni trop fluide (afin d'éviter les saignements). On contrôle la fluidité du sang à l'aide de prises de sang régulières, en mesurant ce que vous convient. Elles seront ensuite de plus en plus espacées, mais toujours réalisées au moins une fois par mois, afin de bien contrôler si l'INR se maintient toujours entre 2 et 3.

La gestion de votre traitement est assurée par votre médecin (médecin traitant, cardiologue...) qui prescrit votre traitement AVK, mais également par votre pharmacien qui vous dispense les médicaments, par vous-même qui prenez ce traitement AVK, par votre biologiste qui réalise la mesure de l'INR à partir de la prise de sang, et enfin éventuellement par votre infirmière (si les soins d'une infirmière vous ont été prescrits) qui prépare vos médicaments et peut même réaliser la prise de sang.

**En tant que patient, vous avez un rôle très important à jouer dans la communication sur votre traitement AVK auprès des différents personnels de santé qui interviennent dans la gestion de votre traitement AVK.**



## Que pouvez-vous faire pour assurer ce rôle de communication sur votre traitement AVK auprès des professionnels de santé ? Beaucoup de choses !

L'établissement où vous avez été hospitalisé participe au **projet régional FAREMBOL**. C'est un projet sur les patients en fibrillation auriculaire et le traitement AVK.

Dans ce projet, les professionnels de santé de cet établissement utilisent différents outils qui sécurisent la prescription par le médecin, la dispensation par le pharmacien, et l'administration par l'infirmière, et la vérification de l'INR par le biologiste. Vous êtes, **VOUS AUSSI, ACTEUR** de cette sécurisation car des outils demandent votre participation active avec les professionnels de santé qui vous prennent en charge.

### Quels sont ces outils qui vous seront donnés à la fin de votre hospitalisation ?



1. Un document de dialogue avec les professionnels de santé sur votre traitement AVK, contenant des objectifs de sécurité minimum à maîtriser (par vous-même ou par un aidant). Votre rôle est de demander aux différents professionnels de santé qui vous prennent en charge (médecin, pharmacien, infirmier...) de vous expliquer ce document de façon progressive, et de vérifier avec vous régulièrement si vous avez bien compris/ maîtrisé les informations sur votre traitement AVK et sur sa gestion.



2. Un plan d'action personnalisé, très simple, regroupant les informations de sécurité et les attitudes à adopter en cas d'urgence. Vous devez demander à votre médecin et à votre pharmacien de remplir avec vous ce document, et le garder à côté de votre téléphone.



3. Un carnet AVK, qui devra être rempli régulièrement à chaque nouveau résultat d'INR et chaque changement de dose d'AVK est extrêmement important. Si vous ne pouvez pas le faire seul, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de le faire pour vous. Présentez-le à chaque nouvelle consultation. Ainsi, votre traitement AVK et son efficacité pourront être régulièrement suivis et corrigés. Si vous n'avez pas de carnet, demandez-en un à votre pharmacien ou à votre médecin. Insistez auprès de votre médecin pour utiliser le carnet AVK s'il n'a pas l'habitude de s'en servir. Il en découvrira rapidement l'utilité.



### **Après la sortie de l'établissement de santé**

4. Demandez à votre pharmacien de créer votre dossier pharmaceutique si ce n'est déjà fait. Votre dossier pourra alors être accessible dans chaque pharmacie. Une analyse de chaque nouvelle ordonnance sera réalisée, en tenant compte de l'intégralité de votre traitement médicamenteux, et donc de la présence d'un traitement AVK. De même en cas de traitement non prescrit (sans ordonnance).
5. Demandez à votre médecin, y compris lors de votre hospitalisation, de créer un dossier médical partagé (DMP). Le DMP permet à tout professionnel de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmier, dentiste, kinésithérapeute...) d'inscrire les actes de soins qui vous ont été délivrés, ainsi que les traitements prescrits. La création de ce DMP permettra à l'ensemble des professionnels de santé qui vous prennent en charge, en ville ou à l'établissement de santé, d'avoir une visibilité complète sur votre traitement médicamenteux et les actes de soins dont vous bénéficiez afin d'adapter au mieux votre traitement.

### **Voici d'autres exemples du rôle que vous pouvez jouer dans cette communication avec les professionnels de santé :**

- Signalez à un médecin spécialiste (ophtalmologiste, dermatologue...) que vous êtes sous traitement AVK, car d'autres traitements en plus de ceux que vous prenez actuellement peuvent augmenter la fluidité du sang et donc le risque de saignement ;
- Signalez à votre dentiste que vous êtes sous traitement AVK, et qu'il doit se mettre en relation avec votre médecin s'il envisage une extraction dentaire, surtout s'il vous demande d'arrêter votre traitement AVK pendant quelques jours ;
- Signalez à votre kinésithérapeute, à votre pédicure que vous êtes sous traitement AVK ;
- En cas de symptômes bénins (comme des maux de tête, un dérangement digestif, des brûlures d'estomac...) discutez avec votre médecin, ou votre pharmacien, avant de prendre un médicament que vous auriez à votre domicile, même si vous le preniez sans problème avant votre traitement AVK, car il peut maintenant interférer sur votre traitement AVK ;
- Gardez toujours avec vous une carte où il est écrit que vous êtes sous traitement AVK, et que votre INR doit être compris entre 2 et 3  
Gardez sur vous (dans votre portefeuille par exemple) votre dernière ordonnance décrivant l'ensemble de votre traitement médicamenteux »
- Dans un contexte d'urgence (pompiers, appel au médecin remplaçant en urgence, SOS médecins, SAMU...) n'oubliez pas de dire que vous êtes sous traitement AVK. Prenez avec vous votre carnet AVK, ou demandez que l'on vous l'apporte rapidement ;
- ...

Attention !! Ne jamais prendre de nouveau médicament (comprimé, crème,...) sans prévenir votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmière !!

Résultat INR

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Mon INR n'est pas compris entre 2 et 3



J'APPELLE:

- mon médecin au : \_\_\_\_\_
- mon pharmacien au : \_\_\_\_\_
- mon infirmière au : \_\_\_\_\_

Mon INR est entre 2 et 3  
Objectif atteint !  
Prochain contrôle dans un  
mois.

M. Mme \_\_\_\_\_

Votre INR doit être compris  
entre 2 et 3

En cas de : urines rouges – selles beaucoup plus foncées que d'habitude –  
saignement des gencives ou du nez – pâleur avec fatigue-

**Appelez le 15**  
C'EST URGENT !



**Patients âgés en fibrillation auriculaire sous traitement antivitamine K**

**Dialogue éducatif : Objectifs de sécurité AVK**

Ce document vous appartient. Il doit être discuté avec l'ensemble des professionnels de santé qui s'occupent de votre traitement AVK : médecin traitant, pharmacien, biologiste, infirmier, dentiste ...

Ce document « voyage » avec vous en même temps que le carnet des AVK.

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_/\_\_/19\_\_  
 Age : \_\_\_ ans

Sous AVK depuis le : \_\_/\_\_/\_\_

Etablissement de santé de dernière hospitalisation : \_\_\_\_\_

Vit seul (e) :  oui  non

Qui gère le traitement ?  patient  conjoint  autre, précisez : \_\_\_\_\_

Date	Nom de l'intervenant + Coordonnées	Qualité 1- Médecin 2- Pharmacien 3- Infirmière 4- Biologiste 5- Dentiste
__/__/__		
__/__/__		

Objectifs que le patient <sup>1</sup> doit acquérir sur son traitement AVK				
<p>1• Noter, lors du dialogue éducationnel avec le patient : 1 (médecin) , 2 (pharmacien), 3 (infirmier) , ou 4 (biologiste) dans la colonne correspondant à la progression du patient (non acquis/en voie d'acquisition/acquis). <u>Écrire patient</u> pour permettre aux autres professionnels de noter leur évaluation.</p> <p>2• Le dialogue éducationnel devra reprendre les items vus la fois d'avant à partir de la colonne où a été notée la dernière progression. Une vérification très rapide de ce qui a été fait la fois d'avant doit être réalisée à chaque fois, afin de pouvoir continuer dans la progression des apprentissages (savoir, savoir-faire, savoir-être)</p>				
1) Prendre régulièrement son traitement, conformément aux recommandations <sup>2</sup> (prise régulière et surveillance biologique)	Non acquis	En voie d'acquisition	Acquis la (préciser la date)	Commentaires
Le patient connaît la raison pour laquelle ce traitement lui a été prescrit (ex : cœur irrégulier, risque de caillot, artère // bouchée // ...)				
Le patient connaît sa zone d'INR cible (à l'intérieur de la zone thérapeutique [2-3])				
Le patient connaît la fréquence de la mesure de son INR				
Le patient sait qu'il faut réaliser une mesure de l'INR au moins une fois par mois				
Le patient sait qu'il faut mieux faire ses prises de sang pour son INR dans le même laboratoire si possible				
Le patient sait qu'il doit éviter de faire son INR avant le week-end et avant les jours fériés				

<sup>1</sup> Du à défaut son entourage

<sup>2</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Traitement anticoagulant oral par antivitamine K (AVK). Avril 2009. Saint-Denis ; ANSM, 2009.

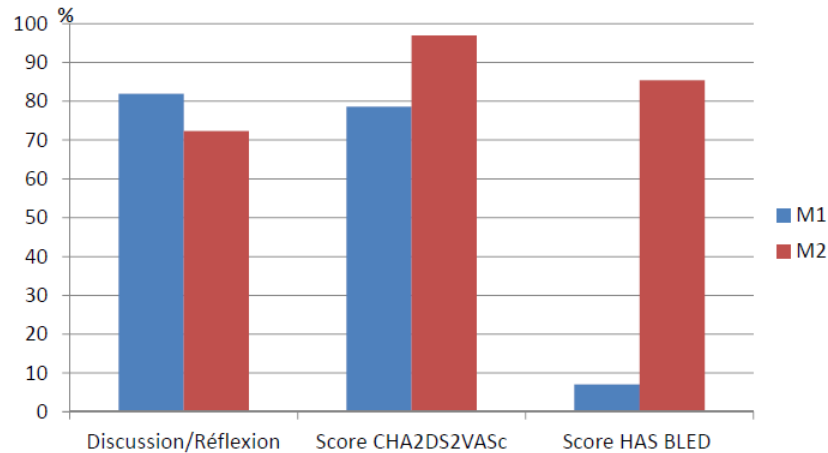
Objectifs que le patient <sup>1</sup> doit acquérir sur son traitement AVK				
2) Prendre des décisions adaptées lors d'un oubli de prise (savoir faire opérationnel)	Non acquis	En voie d'acquisition	Acquis la (préciser la date)	Commentaires
Le patient sait ce qu'il doit faire en cas d'oubli de prise de son traitement AVK (Prise possible dans un délai de 8 h après l'heure habituelle, passer ce délai, sauter la prise)				
3) Détecter un effet indésirable lié au traitement et prendre une décision pertinente	Non acquis	En voie d'acquisition	Acquis la (préciser la date)	Commentaires
En cas de soignement (hématome, épistaxis, gingivorragie ...) le patient connaît la conduite à tenir (cf plan d'action personnalisé)				
4) Identifier un acte de soin à risque hémorragique, et communiquer sur son traitement de façon plus large	Non acquis	En voie d'acquisition	Acquis la (préciser la date)	Commentaires
Le patient a informé son entourage de son traitement				
Le patient sait qu'il doit informer de son traitement AVK tout professionnel de santé auquel il a à faire (dentiste, infirmière, pédicure, podologue...)				
Le patient signale son traitement AVK dans son portefeuille (carte)				

Objectifs que le patient doit acquérir sur son traitement AVK				
5) Interpréter un résultat biologique exprimé en termes d'INR et anticiper le risque (savoir faire opérationnel)	Non acquis	En voie d'acquisition	Acquis le (préciser la date)	Commentaires
En cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique [2-3], le patient connaît la conduite à tenir (cf plan d'action personnalisé)				
6) Résoudre un problème complexe lié à la thérapeutique	Non acquis	En voie d'acquisition	Acquis le (préciser la date)	Commentaires
Le patient sait que l'ajout ou la suppression d'un traitement associé peut provoquer un déséquilibre de son INR				
S'il s'est trompé de dose en prenant son traitement AVK, le patient sait qu'il doit vous appeler très rapidement				
Le patient sait qu'il faut réaliser les dosages d'INR plus fréquemment lors de la modification du traitement AVK				
Le patient sait qu'il faut réaliser les dosages d'INR plus fréquemment lors de la modification de ses autres traitements (ajout, mais aussi retrait, ou modification de posologie)				
Le patient connaît les aliments susceptibles d'agir sur son traitement et sait qu'il ne doit pas en abuser. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attention, cela ne veut pas dire ne plus en manger, mais avoir une alimentation en quantité régulière de ces produits</li> </ul> (Aliments à teneur très élevée en vit K : brocolis, chou vert, choucroute, persil, laitue, cresson, épinards, fenouil, huile de colza...)				

## Annexe 2 : Synthèse des résultats du projet FAREMBOL

Diapositives extraites du diaporama de fin de projet réalisé fin 2013 par le CCECQA et l'OMEDIT

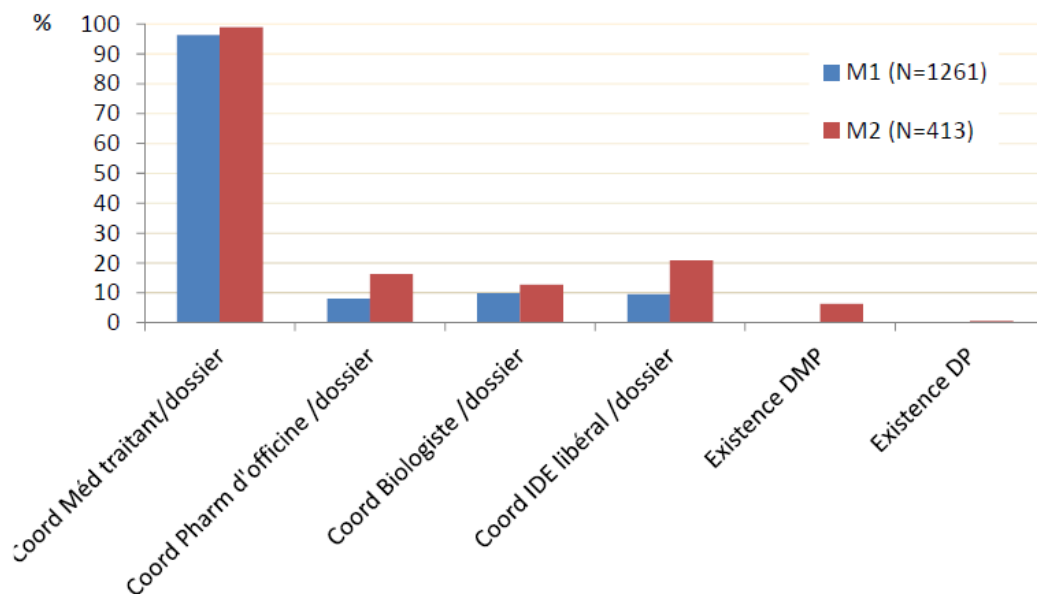
### Tracabilité de l'évaluation bénéfices/risques du traitement antithrombotique (ou de l'absence de traitement) Scoring des risques dans les dossiers patients



M1= « évaluation avant » et M2= « évaluation après »

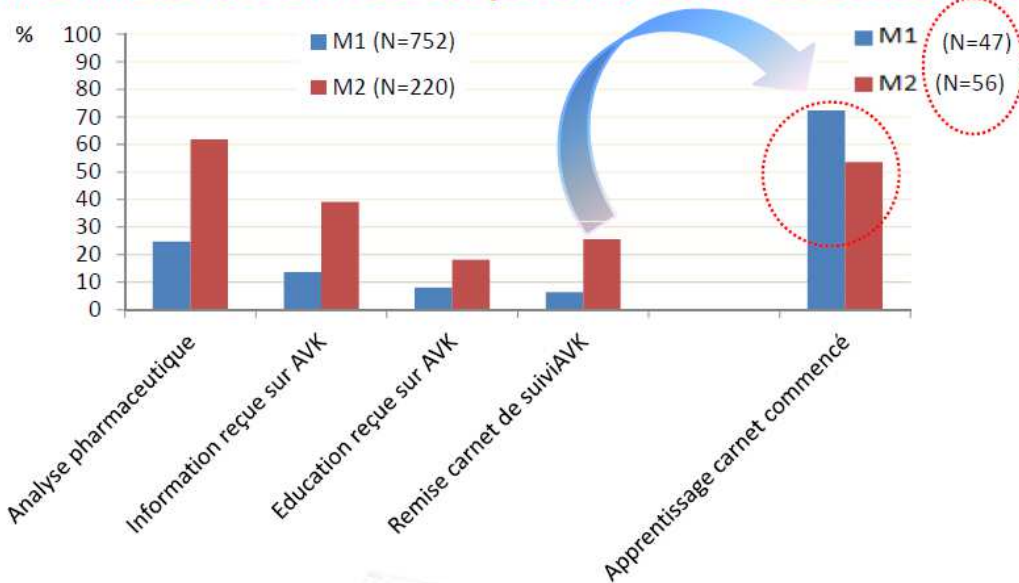
FAREMBOL

### Eléments de communication entre les professionnels



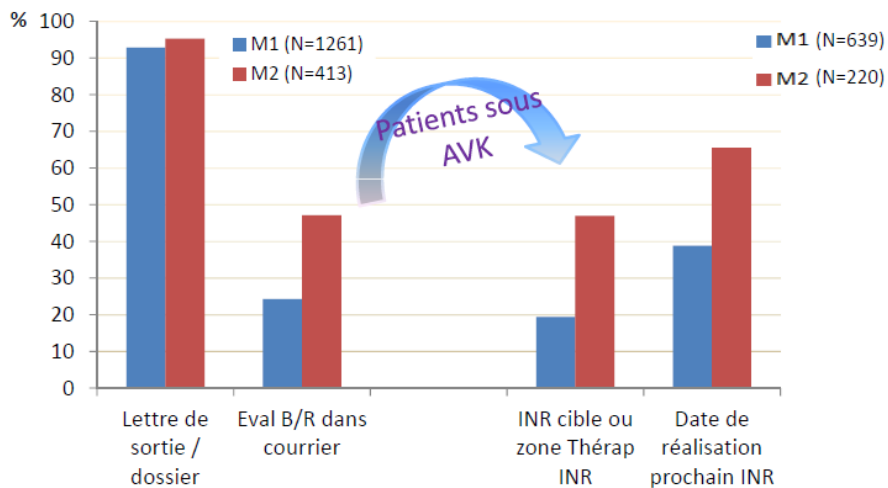
## Analyse pharmaceutique du traitement AVK

### Informations délivrées au patient, activités éducatives



## Courrier de sortie

### Evaluation B/R et renseignements sur le traitement AVK



Annexe 3 : Territoire géographique de l'étude

Codes postaux des communes concernées :

47000

47130

47160

47220

47240

47270

47310

47320

47340

47360

47390

47450

47470

47480

47490

47510

47520

47550





TOULOUSE le 29/05/2014

Docteur Jean-Pierre Cambus

AGEN PATIENT 101

Hématologie

Hôpital Rangueil

31403 TOULOUSE

Tél: 06 45 02 50 60

Fax: 05 17 47 57 78

Votre INR est de 4.10 le 12/12/2012 pour une zone thérapeutique de 2 à 3 (cible 2.5)

Votre dose ne change pas, vous continuez à prendre la dose suivante de Previscan:  
TRAITEMENT MOMENTANEMENT INTERROMPU.

Le prochain contrôle d'INR doit être programmé le 14/12/2012.

Docteur Jean-Pierre Cambus

Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
		<b>12</b> <b>Décembre</b>	13 décembre	14 décembre LABORATOIRE	15 décembre	16 décembre
17 décembre						

Resultats précédents de AGEN PATIENT 101:

Date	INR	Dose: comprimés Previscan
26/11/2012	1.49	TRAITEMENT MOMENTANEMENT INTERROMPU
25/10/2012	1.97	TRAITEMENT MOMENTANEMENT INTERROMPU
25/09/2012	2.10	TRAITEMENT MOMENTANEMENT INTERROMPU
13/09/2012	2.79	TRAITEMENT MOMENTANEMENT INTERROMPU
13/08/2012	3.13	TRAITEMENT MOMENTANEMENT INTERROMPU

# RESUME

**INTRODUCTION** : Les patients en fibrillation auriculaire (FA) présentant des facteurs de risque thromboembolique sont éligibles aux traitements anticoagulants notamment les antivitamines K (AVK) [53]. Leur utilisation est difficile du fait d'une marge thérapeutique étroite et l'important risque hémorragique chez les sujets âgés fait qu'ils sont sous-utilisés. Le groupe français de l'étude ISAM de 2007 passe seulement 59 % du temps dans la zone thérapeutique (TTR : Time in Therapeutic Range) [69]. Le TTR, directement corrélé aux événements thromboemboliques ou hémorragiques [35] et gold standard pour apprécier l'équilibre des AVK, doit être supérieur à 70 % pour considérer les AVK comme efficaces et sûres [36].

**BUT DE L'ETUDE** : Description de la prise en charge des patients de 75 ans et plus sous AVK pour une FA sur le territoire agenais et évaluation de l'équilibre des AVK.

**METHODES** : Etude rétrospective multicentrique. Inclusions de 166 patients de 75 ans et plus traités par AVK pour une FA non valvulaire dont l'indication a été retenue ou maintenue dans un service hospitalier du territoire agenais. Calcul du TTR global (65 patients-années) selon la méthode de Rosendaal [33] via le logiciel LOGICAVK.

**RESULTATS** : Le TTR global est de 58 %. Seul un quart des patients ont un TTR supérieur à 70 %. Le médecin traitant est le principal acteur de la prise en charge ambulatoire des patients sous AVK.

**CONCLUSION** : L'équilibre du traitement AVK sur le territoire agenais n'est pas optimal pour être considéré comme efficace et sûr pour les patients. La mise à disposition d'un logiciel d'aide à la prescription des AVK et la prise en charge pluri professionnelle des patients de 75 ans et plus sous AVK via l'étude FAREMBOL-AMBU 2<sup>ième</sup> partie a pour objectif d'améliorer le TTR de 12 %.

---

Titre : Assessing the balance of AVK post-hospitalization in elderly patients treated for FA: FAREMBOL-AMBU 1st part.

Retrospective study on a specific geographic area of the Aquitaine.

---

*Discipline* : Médecine générale

---

*Mots-clés* : fibrillation atriale, antivitamines K, sujets âgés, TTR (Time in Therapeutic Range), soins ambulatoires.

---

Université de Bordeaux, UFR des sciences médicales 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex