Gestion des INR hors cibles asymptomatiques de patients sous AVK par le médecin généraliste en ambulatoire : analyse des pratiques professionnelles au sein de deux groupes de pairs

Amaia Hirigoyen

▶ **To cite this version:**

Amaia Hirigoyen. Gestion des INR hors cibles asymptomatiques de patients sous AVK par le médecin généraliste en ambulatoire : analyse des pratiques professionnelles au sein de deux groupes de pairs. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01425267

HAL Id: dumas-01425267

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01425267

Submitted on 3 Jan 2017

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 Thèse n°190

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par HIRIGOYEN Amaia Marie Lucie
Née le 19 septembre 1986 à Biarritz
Le mardi 6 décembre 2016

Gestion des INR hors cibles asymptomatiques de patients sous AVK par le médecin généraliste en ambulatoire : Analyse des pratiques professionnelles au sein de deux groupes de pairs.

Directeur de thèse
Docteur William Durieux

Jury

Monsieur le Professeur Thierry Couffinhal	Président
Madame le Docteur Chloé JAMES	Rapporteur
Madame le Professeur Nathalie Salles	Juge
Monsieur le Docteur Yves Montariol	Juge

A Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL
Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A mon Directeur de thèse le Docteur William DURIEUX
Quelle chance de t'avoir eu comme directeur de thèse mais aussi comme maître de stage ! Tes conseils et ta disponibilité m'ont été d'une aide précieuse, ton exigence et ton souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion. Merci pour le temps que tu m'as consacré pour ce travail et pour les mois de formation professionnelle à Targon.

A Madame le Docteur Chloé JAMES
Vous avez accepté de vous intéresser à mon travail et de le juger. Je vous en remercie. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A madame le Professeur Nathalie SALLES
Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu me témoigner en acceptant de siéger dans mon jury. Soyez assurée de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Yves MONTARIOL
Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A ma mère
Pour ton amour, ton soutien et ton éducation. Pour m'avoir toujours encouragée à faire le mieux possible.

A mon père
Pour les valeurs, entre autres celle du travail, que tu m'as transmises. Pour m'avoir permis de suivre de longues études. Pour ta générosité et ton amour**.**

Quelle fierté d'être votre fille !

A mon frère, A mes sœurs,
Les kilomètres nous séparent mais ne nous éloignent pas. Je pense toujours bien à vous et chéris les moments passés ensemble en famille. Vous comptez beaucoup pour moi.

A Mano
Pour ton soutien, ton affection et tout le bien que tu apportes à notre famille depuis plus de 10 ans.

A Franck
Pour les valeurs que tu m'as transmises et ma route que tu m'as aidé à tracer.

A Mamita
Pour ton écoute, ta joie de vivre et nos moments de complicité qui me manquent.

A Grand-Père
Pour les valeurs que tu m'as transmises, ton hospitalité et les formidables moments passés à Couilleron.

A Brigitte et Michel
Pour votre soutien tout au long de mes études et votre affection.

A Jean, Jacky
Toute mon affection à mes autres grands-parents.

A Jean-Baptiste
« Je ne sais où va mon chemin mais je marche mieux quand ma main serre la tienne. »
Pour ton amour au quotidien et ton soutien depuis bientôt 6 ans. Je suis impatiente de voir ce que l'avenir nous réserve et de vivre ces futurs moments de bonheur à tes côtés.

A ma belle-famille : Bénédicte, Dominique, Clo, Gus et Capu
Pour votre accueil au sein de votre famille, votre joie de vivre et votre affection.

A Eric
Tu m'as fait confiance en me confiant ton cabinet, j'espère en être digne. Je t'en suis très reconnaissante.

A Fabrice, Frédéric, Laurence, Philippe et Delphine.
Pour votre accueil à Saint-Loubès. Quel plaisir de travailler dans une aussi bonne ambiance !

A Laetitia et Sandrine
Pour votre aide au quotidien et votre bonne humeur !

A Clémence
Notre amitié dure depuis 10 ans, nous avons ri et pleuré ensemble, nous sommes devenues adultes ensembles. Je suis impatiente de voir ce que l'avenir nous réserve ! Qu'importe la distance, tant qu'il nous reste du temps pour les débrifs et les double-tchin.

A Adeline
Quelle chance d'avoir croisé ta route en médecine! Depuis ce jour, nous avons tout partagé : l'externat, l'internat à distance, les moments de joie, les moments de doute. Tu es une amie en or. Nous sommes devenues médecins ensemble, et je sais que notre amitié va durer encore longtemps. Tu pourras toujours compter sur moi.

A CamCam
Pour ton amitié qui m'est essentielle, tes conseils qui m'aident au quotidien et tout ce que nous partageons.

A Alice et Mike
Pour votre amitié. Je suis heureuse de partager avec vous des bonheurs futurs communs.

A Julien
Pour ton amitié fidèle, nos goûts musicaux communs et nos apéros « juste un verre je rentre pas tard »

A Ludivine «ma p'tite», Hugues le «vieux», Ornello, Elsa et Xantia
Que de souvenirs et d'étapes de vie partagés. Impatiente de voir ce que l'avenir nous réserve à tous.

A Valou, Mathilde, Pitou, Rob, Vincent, Cécile, La Dangue, Doudou, Ben, Marie, Allan, Maxime et Sandra
Mes amis sans qui la vie ne serait pas aussi belle.

A Marine, Edouard, Antoine B, Antoine G, Chloé, JB Pic, Greg et Cécile
Grâce à Badou, je vous ai rencontré et c'est un bonheur pour moi de pouvoir vous compter parmi mes amis.

Aux Docteurs Baullard, Boninsegni, Covi-Crochet, De Gabory, Durieux, Gachet, Gaiani, Goujon, Guilhon, Guilhon-Penaud, Harriague, Mackelbert, Meneghin, Mereuze, Mourad, Pons, Rousseau, et Vivier
Un grand merci pour votre aide indispensable pour la réalisation de cette thèse et pour le temps que vous m'avez consacré. J'espère que le travail qui en résulte vous intéressera.

A Isabelle de l'Isped
Pour ton aide dans le maniement d'Excel

Au Glob'.
Pour ta présence à mes côtés tout au long de l'écriture de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS p.6

LISTE DES ANNEXES p.7

LISTE DES TABLEAUX p.8

LISTE DES GRAPHIQUES p.10

INTRODUCTION p. 12

ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES p.14

1. Les anti-vitamines K p.14
   1. Pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacogénétique des AVK
   2. Indications d'un traitement par AVK
   3. Modalités de prescription et surveillance d'un traitement par AVK
   4. Iatrogénie des AVK

2. Les recommandations de bonnes pratiques professionnelles p.19
   1. Les recommandations françaises p.19
   2. Les recommandations américaines p.23
   3. Les recommandations britanniques p.26
   4. Les recommandations australiennes p.28
   5. Les recommandations canadiennes p.30
   6. Conclusion p.31

ETUDE p.32

1. Introduction p.32
2. Matériel et Méthodes p.33
3. Résultats p.35
4. Discussion p.67
5. Conclusion p.76

BIBLIOGRAPHIE p.77

ANNEXES p.81

SERMENT MEDICAL p.87

RESUME p.88

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVK : Anti-Vitamines K

FA : Fibrillation Auriculaire

INR : International Normalized Ratio

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

HAS : Haute Autorité de Santé

ACCP : American College of Chest Physicians

ASH : American Society of Haematology

BJH : British Journal of Haematology

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ASTH : Australian Society of Thrombosis and Haematology

SASPAS : Stage Ambulatoire en Soins Primaires en autonomie Supervisée

ACS : Anticoagulation Service

NACO : Nouveaux anticoagulants

LISTE DES ANNEXES

Annexe A : Carnet de suivi du patient traité par AVK proposé par l'ANSM (p.82)

Annexe B : Questionnaire à remplir par le médecin généraliste lors de la gestion d'un INR hors cible asymptomatique (p.84)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Grades des recommandations de la HAS (p.19)

Tableau 2 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par la HAS (p.20)

Tableau 3 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par le réseau Granted (p.21)

Tableau 4 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par l'ACCP (p.23)

Tableau 5 : Grades des recommandations de l'ACCP (p.24)

Tableau 6 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par l'ASH (p.25)

Tableau 7 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par le BJH (p.27)

Tableau 8 : Grades des recommandations du SIGN (p.27)

Tableau 9 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par l'ASTH (p.28)

Tableau 10 : Grades des recommandations de l'ASTH (p.29)

Tableau 11 : Protocole canadien de gestion d'un INR hors cible asymptomatique (p.30)

Tableau 12 : Nombre de questionnaires remplis par médecin participant à l'étude (selon étude INR/GDP =96) (p.35)

Tableau 13 : Répartition des INR hors cible inclus en fonction de l'âge et du sexe des patients (selon étude INR/GDP n=96) (p.37)

Tableau 14 : Indications de prescription des AVK dans la population étudiée (selon étude INR/GDP n=96) (p.39)

Tableau 15 : Indications thérapeutiques et durées de prescription des AVK au sein de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.40)

Tableau 16 : Molécules AVK prescrites en fonction de l'indication thérapeutique au sein de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.41)

Tableau 17 : Ancienneté de prescription des AVK au sein de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.41)

Tableau 18 : INR cibles déclarés en fonction des indications thérapeutiques (selon étude INR/GDP n=96) (p.43)

Tableau 19 : Modes de gestion par le médecin généraliste des INR hors cible inclus (selon étude INR/GDP n=96) (p.43)

Tableau 20 : Stabilité des INR en fonction de l'existence ou non d'outils de suivi (selon étude INR/GDP n=96) (p.44)

Tableau 21 : Statut habituel de l'INR en fonction du degré d'autonomie des patients (selon étude INR/GDP n=96) (p.48)

Tableau 22 : Existence ou non d'une personne ressource auprès de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.49)

Tableau 23 : Statut habituel de l'INR d'un patient sous AVK et existence d'une personne ressource (selon étude INR/GDP n=96) (p.50)

Tableau 24 : Fonction rénale des patients sous AVK inclus dans l'étude (selon étude INR/GDP n=96) (p.52)

Tableau 25 : Comparaison de l'efficacité de protocoles de gestion d'un INR hors cible (p.65)

Tableau 26 : Nomogramme pour un relais fluindione/warfarine (p.73)

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des INR supra-thérapeutiques et infra-thérapeutiques parmi les INR inclus (selon étude INR/GDP n=96) (p.36)

Graphique 2 : Statut habituel des INR inclus (selon étude INR/GDP n=96) (p.36)

Graphique 3 : Stabilité des INR en fonction de l'âge (selon étude INR/GDP n=96) (p.37)

Graphique 4 : Indications thérapeutiques de prescription d'AVK de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.38)

Graphique 5 : Molécules AVK prescrites au sein de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.39)

Graphique 6 : Statut habituel des INR des patients sous AVK en fonction de la molécule AVK prescrite (selon étude INR/GDP n=96) (p.40)

Graphique 7 : Stabilité des patients sous AVK et ancienneté du traitement (selon étude INR/GDP n=91) (p.42)

Graphique 8 : Outils de suivi mis en place auprès de la population incluse traitée par AVK (selon étude INR/GDP n=96) (p.44)

Graphique 9 : Stabilité des INR en fonction de l'existence ou non d'outils de suivi (selon étude INR/GDP n=96) (p.45)

Graphique 10 : Autonomie des patients sous AVK inclus dans l'étude (selon étude INR/GDP n=96) (p.46)

Graphique 11 : Autonomie et âge de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96) (p.47)

Graphique 12 : Autonomie des patients sous AVK et statut habituel de l'INR (selon étude INR/GDP n=96) (p.48)

Graphique 13 : Existence d'une personne ressource et âge des patients (selon étude INR/GDP n=61) (p.49)

Graphique 14 : Stabilité de l'INR et existence d'une personne ressource (selon étude INR/GDP n=96) (p.50)

Graphique 15 : Evaluation des connaissances du patient sur son traitement et stabilité de l'INR (selon étude INR/GDP n=96) (p.51)

Graphique 16 : Efficacité stricte des décisions prises par les médecins, toutes prises en charge confondues (selon étude INR/GDP n=96) (p.53)

Graphique 17 : Efficacité souple des décisions prises par les médecins, toutes prises en charge confondues (selon étude INR/GDP n=96) (p.53)

Graphique 18 : Efficacité stricte des procédures ne respectant pas celles de la HAS en cas d'INR supra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=52) (p.54)

Graphique 19 : Efficacité souple des procédures ne respectant pas celles de la HAS en cas d'INR supra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=52) (p.54)

Graphique 20 : Efficacité stricte des procédures mise en œuvre face un INR infra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=42) (p.55)

Graphique 21 : Efficacité souple des procédures mise en œuvre face à un INR infra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=42) (p.55)

Graphique 22 : Efficacité stricte en cas de modification du traitement (selon étude INR/GDP n=73) (p.55)

Graphique 23 : Efficacité souple en cas de modification du traitement (selon étude INR/GDP n=73) (p.55)

Graphique 24 : Efficacité stricte de l'abstention thérapeutique face à un INR hors cible (selon étude INR/GDP n=23) (p.56)

Graphique 25 : Efficacité souple de l'abstention thérapeutique face à un INR hors cible (selon étude INR/GDP n=23) (p.56)

Graphique 26 : Délai de contrôle de l'INR après un INR hors cible (selon étude INR/GDP n=96) (p.57)

Graphique 27 : Délai de contrôle de l'INR après un INR hors cible considérant J1+week end (selon étude INR/GDP n=96) (p.57)

Graphique 28 : Délai de contrôle de l'INR en cas d'INR≥ 4 (selon étude INR/GDP n=18) (p.58)

Graphique 29 : Délai de contrôle de l'INR en cas d'INR<4 (selon étude INR/GDP n=33) (p.58)

Graphique 30 : Délai de contrôle après modification du traitement (selon étude INR/GDP n=73) (p.58)

Graphique 31 : Délai de contrôle en l'absence de modification du traitement (selon étude INR/GDP n=23) (p.59)

INTRODUCTION

Après plus de 40 ans d'utilisation, les anti-vitamines K (AVK) représentent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes telles que la fibrillation auriculaire (FA), les valvulopathies et les thromboses veineuses.
Plus de 1% de la population française est traitée par cette classe de médicament, soit environ un million de patients (1).

Les accidents hémorragiques des AVK sont au 1er rang des accidents iatrogènes (2).
On estime à 5000 le nombre d'accidents mortels par an liés aux accidents hémorragiques sous AVK (3).

Afin d'aider le médecin généraliste dans sa pratique quotidienne, il existe des protocoles de gestion d'un INR hors cible, un INR hors cible pouvant être susceptible d'entraîner des complications cliniques.

Afin d'améliorer les pratiques professionnelles et diminuer la iatrogénie secondaire aux AVK, il serait intéressant d'évaluer le contenu de ces recommandations, si elles sont appliquées par les médecins en médecine ambulatoire, et sinon comment les situations sont-elles gérées et si les décisions prises sont efficaces.

Nous nous proposons d'évaluer les pratiques à travers l'expérience d'un groupe de pairs. Ayant soulevé lors d'une réunion cette problématique de la gestion d'un déséquilibre d'INR dans l'activité clinique au quotidien, nous avons accompagné le travail pour en faire une analyse structuraire.

ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

1- LES ANTI-VITAMINES K

1. Pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacogénétique des AVK

• Les AVK sont des dérivés de la coumarine (acénocoumarol, dicoumarol, phénprocoumone, warfarine) ou des dérivés de l'indanedione (fluindione, phénindione) (4).

• Après résorption par voie digestive, ils sont métabolisés au niveau hépatique par de nombreux cytochromes P450.
Les AVK inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X). Du fait de ce mécanisme d'action, ils nécessitent un certain délai avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables en urgence mais en relais d'un autre traitement anticoagulant. Le délai d'action est compris entre 2 et 4 jours.

• Ces molécules sont très délicates à manier, d'une part, à cause de leur marge thérapeutique étroite, d'autre part, à cause de l'importante variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement. La dose totale hebdomadaire de warfarine peut varier d'un facteur 16 d'un individu à l'autre, certains patients nécessitant des doses de 5mg par semaine, d'autres jusqu'à 80mg par semaine.

Les causes de cette variabilité sont multiples ; leur identification et leur maitrise pourraient permettre de réduire les accidents iatrogènes.

Les facteurs pouvant expliquer cette variabilité sont :

- les caractéristiques pharmacocinétiques des AVK avec une forte fixation aux protéines plasmatiques (>95%) et un métabolisme hépatique dépendant du CYP450 expliquant l'existence de très nombreuses interactions médicamenteuses.

- la pharmacodynamie des AVK avec notamment :
    -) des variations d'apports en vitamine K : endogènes avec la flore bactérienne intestinale (antibiotiques et pathologies digestives) ou exogènes avec l'alimentation,
    -) des variations de la synthèse des facteurs de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire ou thyroïdienne).

- des facteurs physiopathologiques (âge, sexe, indice de masse corporelle, comorbidités, état nutritionnel),

- des facteurs environnementaux (polymédication, alimentation),

- des facteurs génétiques (variations dans les gènes du métabolisme, du transport, ou de la cible pharmacologique des médicaments).

Les facteurs génétiques expliquent une grande part de la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement. Les polymorphismes de deux gènes liés au métabolisme des AVK et à leur cible pharmacologique sont associés à une diminution des doses nécessaires pour atteindre l'équilibre thérapeutique et à un risque plus élevé de surdosage. A l'initiation du traitement, les patients porteurs de ce polymorphisme ont une réponse pharmacologique plus précoce et une fréquence plus élevée de surdosage. Des mutations rares de ces gènes expliquent des cas de résistance aux AVK. (5)

2. Indications d'un traitement par AVK

Les indications de prescription des AVK sont les suivantes :

-la prévention des complications thromboemboliques dans le cadre de cardiopathies emboligènes (certains troubles du rythme auriculaire, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires),
-la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués,
-le traitement, et la prévention de leurs récidives, des pathologies thromboemboliques comme l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Dans 80% des cas de prescription, il s'agit d'un traitement de longue durée. Dans le cas du traitement et de la prévention des récidives des maladies thromboemboliques, la durée peut être limitée suivant les cas à une durée de 3 à 6 mois (1).

Le fluindione est l'AVK le plus prescrit en France (80% des utilisateurs en 2013). La même année, l'acénocoumarol était prescrit chez 0,14% des utilisateurs et la warfarine 0,24% (3).
La warfarine est la molécule de la famille des AVK la mieux évaluée et la plus utilisée dans le monde, ayant une meilleure balance bénéfice-risque que les autres molécules existantes (4).

3. Modalités de prescription et surveillance d'un traitement par AVK

Le suivi du traitement par AVK repose sur l'International Normalized Ratio (INR), qui est un test biologique réalisé à partir d'une prise de sang.

Chez un sujet non traité par AVK, l'INR est inférieur ou égal à 1,2.
Chez un sujet traité par AVK, l'INR cible varie suivant l'indication mais doit être dans une fourchette allant de 2 à 4,5.

D'après le rapport sur le bon usage des AVK présenté en 2012 par l'ANSM (1), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, l'instauration d'un traitement par AVK doit suivre des règles précises :

- ne pas prescrire de dose de charge,

- réduire la dose initiale de moitié chez le sujet âgé de plus de 75 ans, ou âgé de plus de 65 ans et poly-pathologique,

- prendre le traitement le soir avec un contrôle de l'INR le matin, pour laisser ainsi une marge de manœuvre afin d'équilibrer le traitement en cas d'INR déséquilibré,

- programmer le premier contrôle biologique après la 3e prise d'AVK (c'est à dire le matin du 4e jour) afin de dépister une éventuelle hypersensibilité du patient,

- programmer le deuxième contrôle en fonction des résultats du premier INR entre 3 et 6 jours après ce dernier,

- en début de traitement, contrôler fréquemment l'INR, tous les 2 à 4 jours, afin d'ajuster la posologie jusqu'à obtenir un INR stabilisé lors de deux contrôles successifs,

- après un INR inadapté, contrôler l'INR 3 jours après modification de la posologie puis à nouveau à un rythme de 2 à 4 jours jusqu'à obtention de l'INR cible,

-une fois l'INR cible atteint et stabilisé, maintenir la posologie de l'AVK. Il est alors possible d'espacer les contrôles de l'INR de quelques semaines. Il est recommandé de ne pas dépasser un intervalle de un mois entre deux contrôles de l'INR (1).

Chaque patient traité par AVK doit disposer d'un carnet de suivi et d'information, permettant de recueillir les résultats des INR successifs, de noter la posologie du traitement et de connaître la valeur cible de l'INR. Cela permet une meilleure communication entre les différents intervenants et une meilleure compréhension du traitement (1,4) (Annexe A).

La surveillance du traitement porte sur les risques thrombotique et hémorragique, maximaux les premiers mois du traitement mais présents tout au long du traitement, et le déséquilibre du traitement en cas de modification des traitements associés (1).

Pour un suivi rigoureux, l'INR doit être contrôlé régulièrement, et de préférence, par le même laboratoire.

Si l'INR est dans la valeur cible, le traitement est équilibré, aucune modification n'est nécessaire.

Si l'INR est hors des valeurs cibles, le traitement est déséquilibré. La posologie devra être modifiée jusqu'à obtention d'un INR cible atteint et stabilisé.

Si l'INR est inférieur au seuil thérapeutique, il y a un sous-dosage du traitement et un risque thrombotique.
Si l'INR est supérieur au seuil thérapeutique, il y a un surdosage et un risque hémorragique.

Des mesures de correction progressives doivent être mises en place afin de diminuer le risque en cours, sans favoriser un effet adverse (un risque hémorragique par exemple en ayant trop majoré le traitement lors d'un INR bas).

Face à un déséquilibre de l'INR, il est primordiale de rechercher et d'identifier, si cela est possible, le facteur déclenchant à l'origine d'un déséquilibre du traitement. Ces facteurs de déséquilibre de l'INR sont nombreux : modification du traitement avec ajout ou suppression d'un médicament, affection intercurrente (vomissement, diarrhée,

infection), modification du régime alimentaire, observance du patient… Parfois, aucune cause n'est identifiée (1).

La situation de surdosage asymptomatique est une situation fréquente (15 à 30% des contrôles d'INR suivant les études) (2).

4. Iatrogénie

Plusieurs études ont mis en évidence le potentiel iatrogène des AVK. En 1998, une première étude menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) mettait en évidence que 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables étaient liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17000 hospitalisations par an (6). En 2007, une étude similaire montrait que les hospitalisations liées aux effets indésirables des AVK représentaient encore 12,3%(7).
Les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves. En 2004, 37% des évènements indésirables graves rapportés aux médicaments étaient liés aux anticoagulants. En 2009, la proportion était de 31%(8).

Malgré les recommandations existantes et les différentes campagnes de communication menées auprès des professionnels de santé par l'ANSM en 2000, 2004 et 2009, le traitement par AVK tient toujours une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récidives thrombotiques). Ce risque de complications est d'autant plus à considérer que le traitement par AVK concerne de plus en plus de patients.

En effet, les ventes d'AVK augmentent régulièrement et ont presque doublé en passant de 7,6 millions de boites en 2000 à 13,8 millions en 2010. On pouvait estimer à environ 1,1 millions le nombre de sujets qui ont pris un AVK en 2011.
Les sujets âgés de 75 ans et plus sont les plus exposés : 12% des sujets de cette tranche d'âge reçoivent un traitement par AVK (1).

Le principal risque d'un traitement par AVK est le risque hémorragique, une hémorragie pouvant être spontanée ou post-traumatique, associée ou non à un surdosage.

Il n'existe pas de donnée concernant le risque thrombotique lors d'un traitement par AVK.

Lors de la prescription d'un traitement par AVK, il est important d'informer le patient du risque d'interactions médicamenteuses avec les AVK, pouvant déséquilibrer l'INR et entraîner des complications (1) (cf Annexe 1).

Il est contre-indiqué d'associer :
- de l'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire (supérieure à 1g par prise ou 3g par jour),
- de l'acide acétylsalicylique à dose antipyrétique ou antalgique (supérieure à 500mg/prise ou 3g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- des AINS pyrazolés,
- du miconazole,
- du millepertuis.

Il est déconseillé d'y associer :
- les autres AINS ; à défaut, une surveillance clinico-biologique étroite doit être instaurée.
- de l'acide acétylsalicylique → à dose antipyrétique ou antalgique (supérieure à 500mg/prise ou 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal,

→ à dose anti-agrégantes (50 à 375mg/jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal,
- le 5-fluorouracile, le tégafur ou la capécitabine.

Dans le cas d'une prescription d'antibiotique, cela nécessite un contrôle précoce de l'INR.
De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés. Certains antibiotiques sont plus à risque : les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et les céphalosporines.

Le contexte infectieux ou inflammatoire, l'âge et l'état général sont aussi des facteurs de risque.

Dans le cas d'un patient traité pour une néoplasie, plusieurs éléments peuvent concourir à un déséquilibre de l'INR : d'une part la variabilité intra-individuelle de la coagulabilité lors des affections tumorales et d'autre part les traitements anticancéreux cités plus haut (1).

L'INR semble aussi varier avec l'activité physique. L'alimentation joue également un rôle dans la stabilité de l'INR (9).

Dans ce contexte de iatrogénie non négligeable d'un traitement largement prescrit en ambulatoire, des recommandations ont été publiées par des sociétés savantes françaises et internationales.

Afin d'évaluer si les médecins généralistes appliquent les recommandations proposées pour gérer un INR déséquilibré asymptomatique, faisons la revue de quelques une des recommandations existantes.

2- RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES PROFESSIONNELLES RELATIVES A UN DESEQUILIBRE ASYMPTOMATIQUE DE L'INR

Nous nous intéressons à la situation de déséquilibre d'un INR asymptomatique, car c'est la situation de médecine générale la plus rencontrée, en comparaison au déséquilibre symptomatique d'un INR, et qui avait suscité le travail du groupe de pair.

Face à un INR hors cible asymptomatique, quelles sont les recommandations existantes en France et dans d'autres pays ?

2.1 En France

2.1.1 Recommandations de la Haute Autorité de Santé

Afin de diminuer la morbidité et la mortalité liées aux AVK, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2008 des recommandations professionnelles sur la prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier (2).
Ces recommandations sont le fruit d'une revue exhaustive de la littérature existante jusqu'à 2008.

Les conclusions apportées par cette revue de la littérature et les recommandations de la HAS sont classées en trois grades selon les modalités suivantes (10) :

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 1 : Grades des recommandations de la HAS.

Ces recommandations proposent plusieurs adaptations thérapeutiques face à un INR élevé asymptomatique. (Tableau 2)

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	• Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	• Arrêt du traitement • 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	• Saut d'une prise • Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	• Arrêt du traitement • 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Tableau 2 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par la HAS.

L'INR doit être contrôlé le lendemain. Tant que l'INR est supra-thérapeutique, il faut répéter les mesures proposées par cette recommandation.

L'arrêt seul du traitement AVK si l'INR est supérieur à 6 ne permet pas un retour en zone thérapeutique rapidement (en 24 heures). (Niveau 1)
L'administration de la vitamine K est supérieure à l'arrêt seul des AVK pour permettre un retour rapide en zone thérapeutique en 24 heures dans la plupart des cas, en notamment en cas d'INR supérieur à 6. (Niveau 1)
La voie orale doit être préférée. La voie sous-cutanée est moins efficace. (Niveau 1)
Il n'y a pas d'élément concernant une éventuelle modification des doses d'AVK.

Dans le cas d'un surdosage asymptomatique, il est préférable de poursuivre la prise en charge du patient en ambulatoire.
Dans le cas d'un patient avec des facteurs de risque hémorragiques individuels (âge élevé, antécédent hémorragique ou comorbidité), une hospitalisation est préférable.

• La HAS a accompagné de 2008 à 2010 un groupe pluriprofessionnel dans leur travail sur plusieurs thèmes, dont la gestion quotidienne des AVK. Ce travail a fait l'objet d'un protocole pluriprofessionnel de soins de premiers recours (11).

Parmi les questions posées par les professionnels de santé, celles ci sont en lien avec le problème de déséquilibre de l'INR :
- Quels sont les délais de contrôle de l'INR après une prescription de vitamine K1 pour un INR compris entre 8 et 10 ?
- Qu'en est-il du problème du sous dosage et du risque thrombotique ?

Les réponses apportées par ce protocole sont les suivantes :
- La warfarine est l'anticoagulant de référence.
- Le contrôle de l'INR doit être réalisé tous les 15 jours.

- En cas de surdosage asymptomatique, la surveillance est accrue avec un INR dès le lendemain, avec ensuite un rythme similaire à celui lors d'une instauration d'un traitement par AVK.
- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation de la posologie. L'ajustement de la posologie dépend de l'INR cible et de l'INR précédent.
- Cinq critères biologiques sont à contrôler avant l'instauration du traitement : INR, clairance de la créatinine, ASAT, ALAT et NFS.
- En cas d'hémorragie grave ou potentiellement grave, la prise en charge hospitalière doit être préférée.

Parmi les réponses apportées par ce protocole, il n'y en a pas concernant le risque thrombotique.

2.1.2 Réseau Granted

De la recherche documentaire réalisée pour le protocole pluriprofessionnel de soins de premiers recours (11), ont été retenues plusieurs sources, dont la recommandation de la HAS (2), ainsi qu'un protocole proposé par le réseau GRANTED.

Le réseau GRANTED est un réseau français de prise en charge de la pathologie vasculaire qui a proposé plusieurs protocoles relatifs au traitement par AVK. Ces protocoles sont issus du travail fait d'après plusieurs articles publiés entre autres par The American Journal of Medicine, The Journal of The American Geriatrics Society et la revue Thrombosis and Haemostasis.

Un protocole de gestion d'un INR hors cible, en dehors du contexte d'instauration d'un traitement par AVK, est proposé par ce réseau. (Tableau 3,12)

INR cible 2,5	
INR<1.5	Augmenter la dose hebdomadaire de 15 %. Contrôle INR à J7 Discuter la mise en route d'un traitement héparinique
1.5 ≤ INR < 2	Ne rien changer* ou augmenter la dose hebdomadaire de 10%. Contrôle INR à J7
2 ≤ INR ≤ 3	Ne rien changer
INR < 4	Ne rien changer* ou diminuer la dose hebdomadaire de 10%. Contrôle INR à J7
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise - Suivi INR quotidien- Reprise AVK quand INR est dans la cible thérapeutique. Diminuer la dose hebdomadaire de 15%- Monitorage de l'INR
6 ≤ INR < 10	Arrêt AVK 2 mg de vitamine K par voie orale. Suivi INR quotidien- Reprise AVK quand INR est dans la cible thérapeutique. Diminuer la dose hebdomadaire de 15 à 20 % - Monitorage de l'INR
INR ≥ 10	Arrêt AVK 5 mg de vitamine K par voie orale Monitorage de l'INR

Algorithme / ajustement posologique des AVK (hors période d'induction thérapeutique)

Tableau 3 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par le réseau Granted.

Il existe des différences en comparaison aux recommandations de la HAS :
- l'INR de contrôle n'est quotidien que pour les INR supérieurs à 4,
- des précisions sont apportées concernant une diminution de la dose de fond en AVK une fois l'INR corrigé,
- en cas d'INR infra-thérapeutique, des prises en charge sont proposées.

2.1.3 La Société Française de Gériatrie et Gérontologie

D'après un consensus d'experts de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie et de la Société Française de Cardiologie publié en 2013 sur la fibrillation atriale du sujet âgé, l'utilisation de warfarine est privilégiée en raison d'un niveau de preuve supérieur aux autres AVK et de sa facilité de titration (13).

En cas de surdosage, les recommandations de l'HAS (2) sont à appliquer.

Une fois l'INR stabilisé, un contrôle de l'INR est préconisé toutes les deux à trois semaines.
Un contrôle de l'INR est aussi nécessaire sans délai en cas d'événement aigu, et à 48-72h de l'introduction ou de l'arrêt d'un médicament à risque, tel qu'un antibiotique ou un antimycotique.
L'éducation du patient et/ou de son aidant et l'utilisation d'un carnet de suivi sont à associer.

2.2 Les recommandations américaines

2.2.1 L'American College of Chest Physicians

L'American College of Chest Physicians (ACCP) a publié en 2011 une 9e édition de ses recommandations sur le traitement anti-thrombotique et la prévention de la thrombose (9). Cette édition vient compléter la 8e édition, publiée en 2008, et remplacer une partie des recommandations proposées par cette dernière (14).

Si un INR habituellement stable devient supérieur ou inférieur à la valeur cible de 0,5, il est recommandé de conserver la même posologie et de contrôler l'INR à 1 ou 2 semaines.

Si l'INR est habituellement stable, une surveillance de l'INR toutes les 12 semaines est proposée, plutôt que 4 semaines, ce qui était proposé en 2008.

Si un INR est habituellement stable, en cas d'INR bas, de façon isolée hors des valeurs cibles, il n'est pas recommandé l'utilisation d'héparine en relais. (2C)

Conduite à tenir face à un INR déséquilibré, sans saignement associé, d'après l'édition de 2008 :

INR mesuré	Mesures correctrices
5 > INR > seuil thérapeutique	• Saut 1 prise • Ou diminution de dose (1C)
9 > INR > ou = 5	• Saut 1 ou 2 prises • Ou saut 1 prise + 1-2,5mg de vitamine K∗ (2A)
INR > ou = 9	• Stop AVK • Et 2,5-5mg de Vitamine K (1B)

∗ en particulier en cas de patient à risque de saignement

Tableau 4 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par l'ACCP.

Une surveillance rapprochée de l'INR est recommandée avec un ajustement de la posologie une fois l'INR normalisé.

Conduite à tenir face à un INR élevé, sans saignement associé, d'après l'actualisation de 2012 :

-si l'INR est compris entre 4,5 et 10, les recommandations ne sont pas en faveur d'une prescription de vitamine K.

-si l'INR est supérieur à 10, sans saignement associé, la vitamine K peut être utilisée en prise orale.

Aucune de ces recommandations proposées par l'ACCP depuis 2012 n'est considérée comme une recommandation forte. Ces recommandations sont au mieux de grade 2B, c'est à dire des recommandations faibles, basées sur des données scientifiques de

qualité moyenne. Au pire, ce sont des recommandations faibles de grade 2C, basées sur des données scientifiques de qualités faibles (10).

Grade of Recommendation/ Description	Benefit vs Risk and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
1A/strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C/strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A/weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Tableau 5 : Grades des recommandations de l'ACCP.

2.2.2 L'American Society of Haematology

L'American Society of Haematology a publié un guide de pratique clinique en 2011 (15) basé en partie sur les recommandations de l'ACCP de 2008 (14).
Il y est proposé un protocole d'ajustement thérapeutique en cas de déséquilibre asymptomatique de l'INR. (Tableau 6)

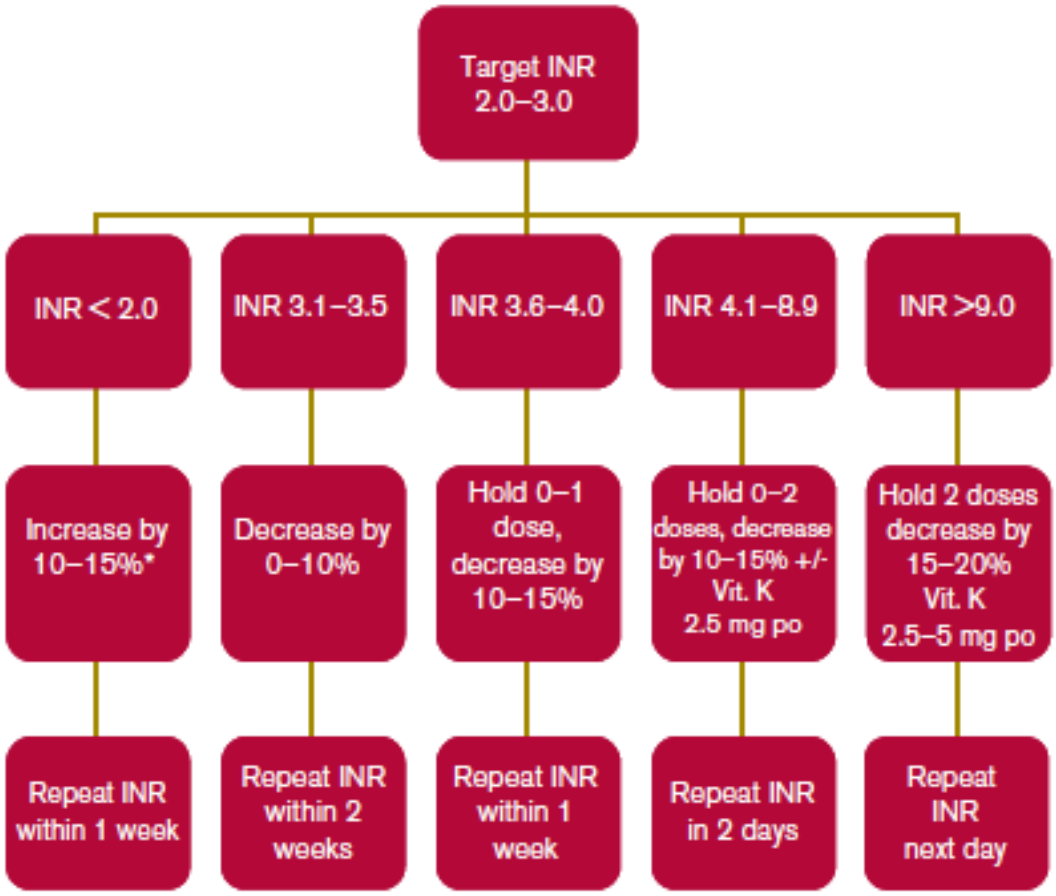


Tableau 6 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par l'ASH.

2.3 Les recommandations britanniques

2.3.1 British Journal of Haematology

La 4e édition des recommandations sur l'anticoagulation orale par la warfarine publiée en 2011 dans le British Journal of Haematology (BJH) est le résultat du travail d'experts représentatifs du Royaume Uni à partir des précédentes recommandations de 2006. Cette nouvelle publication a fait l'objet de plusieurs relectures, en particulier par le British Committee for Standards in Haematology, la British Cardiovascular Society et la British Society for Haematology Committee (16).

INR mesuré	Mesures correctrices
1,7-1,5∗> INR	• Traitement relais dans les 30 premiers jours du traitement d'une pathologie thromboembolique (2C)
INR > 5	• Saut 1 ou 2 doses • Et diminution dose (1B) • Vitamine K controversée, à envisager en fonction du terrain et du risque hémorragique du patient • Rechercher une cause de déséquilibre (1C)
INR > 8	• 1-5mg Vitamine K orale (1B)
INR > 10	• 2,5mg Vitamine K orale

∗En cas INR significativement bas (pas de consensus)

Tableau 7 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par le BJH.

Il n'y a pas de consigne concernant le délai de contrôle de l'INR.
Ces recommandations sont évaluées par le système GRADE. Elles sont considérées comme fortes et les preuves de modérées à basses.

2.3.2 Le Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) a publié des recommandations sur les indications et la gestion des traitements antithrombotiques mises à jour en juin 2013 (17).

La warfarine est l'anticoagulant de choix.
En cas d'INR inférieur à 5, il faut sauter une prise, surveiller de façon rapprochée l'INR et diminuer la dose d'AVK. (2+)
En cas d'INR est supérieur à 5, cela implique une augmentation du risque de saignement. (2-)
En cas de risque hémorragique élevé ou d'INR supérieur à 8, il faut considérer un traitement par 1-2,5mg de vitamine K orale.
L'utilisation de vitamine K permet un retour plus rapide de l'INR entre les seuils souhaités plutôt que le saut seul d'une prise du traitement. (1+)

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1^{++} or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}
GOOD PRACTICE POINTS	
☒	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Tableau 8 : Grades des recommandations du SIGN.

2.4 Les recommandations australiennes

Les recommandations de l'Australian Society of Thrombosis and Haematology (ASTH), actualisées en 2013, proposent la prise en charge suivante (18) :

- éviter des changements fréquents de posologie,
- un changement de dose pouvant mettre plusieurs jours à produire un effet, ne pas contrôler l'INR avant 2 jours,
- éviter une augmentation excessive des doses quand l'INR est inférieur au seuil souhaité.

6 Management of patients on warfarin therapy with high INR and no bleeding

Clinical setting	Recommendations and levels of evidence*
INR higher than the therapeutic range but < 4.5 and no bleeding	Lower or omit the next dose of warfarin Resume therapy at a lower warfarin dose when the INR approaches therapeutic range • If the INR is only minimally above therapeutic range (up to 10%) dose reduction is generally not necessary **(2C)**
INR 4.5–10.0 and no bleeding	• Cease warfarin therapy; consider reasons for elevated INR and patient-specific factors. Vitamin K_1 is usually unnecessary **(2C)** • If bleeding risk is high:† • consider vitamin K_1 1.0–2.0 mg orally or 0.5–1.0 mg IV **(GPP)** • measure INR within 24 h • resume warfarin at a reduced dose once INR approaches therapeutic range
INR > 10.0 and no bleeding	• Cease warfarin therapy, administer 3.0–5.0 mg vitamin K_1 orally or IV‡ **(2C)** • Measure INR in 12–24 h. Close monitoring of INR daily to second daily over the following week **(GPP)** • Resume warfarin therapy at a reduced dose once INR approaches therapeutic range • If bleeding risk is high:† • consider Prothrombinex-VF, 15–30 IU/kg **(GPP)** • measure INR in 12–24 h. Close monitoring over the following week • resume warfarin therapy at a reduced dose once INR approaches therapeutic range

INR = international normalised ratio. IV = intravenously. * Level of evidence in parentheses in **bold**; details, Box 1. Recommendations with no evidence level are standard practice and not based on gradable evidence. † Recent major bleed (within previous 4 weeks) or major surgery (within previous 2 weeks), thrombocytopenia (platelet count, $< 50 \times 10^9$/L), known liver disease or concurrent antiplatelet therapy. ‡ Extrapolated from oral vitamin K data in absence of IV data. ◆

Tableau 9 : Protocole de gestion d'un INR hors cible asymptomatique proposé par l'ASTH.

A nouveau, ces recommandations ne sont pas des recommandations de fort niveau de preuve.

1 Grades of guideline recommendations

Grade of recommendation	Quality of supporting evidence
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Evidence obtained from a systematic review of all relevant randomised controlled trials (RCTs) or exceptionally strong evidence from observational studies
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Evidence from at least one RCT or very strong evidence from observational studies
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or RCTs, with serious flaws or indirect evidence
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Evidence obtained from a systematic review of all relevant RCTs or exceptionally strong evidence from observational studies
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Evidence from at least one RCT or very strong evidence from observational studies
Weak recommendation, low or very low-quality evidence (2C)	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or RCTs, with serious flaws or indirect evidence
Good practice point (GPP)	Supporting evidence is insufficient to meet even the lowest grade of evidence. Recommendation is therefore based on consensus opinion of the writing panel of Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis ◆

Tableau 10 : Grades des recommandations de l'ASTH.

2.5 Les recommandations canadiennes

La société savante canadienne de médecine de Colombie Britannique a proposé en 2011 les recommandations suivantes sur la gestion d'un INR déséquilibré (19) :

- augmenter la fréquence des contrôles de l'INR tous les 2 à 4 jours en cas d'INR non-thérapeutique, de pathologie intercurrente, de modification du traitement ou de modification de l'alimentation,
- ne pas modifier la posologie de l'AVK lorsque l'INR est inadapté dans les situations suivantes : mauvaise compliance du patient, contrôle de l'INR trop précoce, abus d'alcool,
- attendre 4 à 5 jours avant tout contrôle de l'INR suite à une modification de la dose. Eviter les modifications fréquentes de dose.

En cas de fluctuation de l'INR, il importe dans un premier temps de contacter le patient afin de trouver une cause.

La démarche proposée est basée sur la dose hebdomadaire d'AVK avec la conduite à tenir suivante (tableau 11) :

Table 1: Dosage Adjustments for Patients on Warfarin Maintenance Therapy (Target INR 2.0 - 3.0 or 2.5 - 3.5, No Significant Bleeding)	
INR	**Intervention** (Refer to flowchart above for timing of next INR)
≤ 1.5	- Give one time top-up equal to 20% of weekly dose and increase weekly dose by 10-20%
1.5 < INR < therapeutic range	- No change in dose - If two consecutive INRs are low, increase weekly dose by 10-20%
INR in therapeutic range	- No change
INR > therapeutic range but < 5.0	- Lower weekly dose (10-20%) or consider omitting one single dose - Increase the frequency of INR monitoring and resume therapy at 10-20% lower weekly dose when INR therapeutic - Note: If the INR is only minimally elevated (0.1 - 0.4 above upper limit of the therapeutic range), dose reduction may not be necessary[14]
INR 5.0 – 9.0*	- Omit 1 to 2 doses then recheck INR - Increase the frequency of INR monitoring and resume therapy at 10-20% lower weekly dose when INR therapeutic - If the patient is at high risk of serious bleeding, consider administering vitamin K** 1 to 2 mg orally
>9.0; no bleeding	- Discontinue warfarin temporarily, consider administering vitamin K 2-5 mg orally then recheck INR*** - Increase the frequency of INR monitoring and resume therapy at 20% lower weekly dose when INR therapeutic - Give additional vitamin K if INR is not substantially reduced by 24 hrs***

* Bleeding risk increases exponentially from INR 5.0 to 9.0[16] and should be monitored closely.
** If vitamin K is not available in your local pharmacy, it can be obtained from your local ER. Avoid intramuscular injections of vitamin K to prevent local injection site bleeding which also reduces bioavailability.
*** The effect of a single dose of vitamin K on the INR can be expected between 8-24 hours.

Tableau 11 : Protocole canadien de gestion d'un INR hors cible asymptomatique

2.6 Conclusion

Cette revue non exhaustive des recommandations internationales traitant de la gestion d'un INR déséquilibré asymptomatique met en évidence l'absence de consensus pour gérer une telle situation en médecine générale ambulatoire.

Les recommandations varient sur plusieurs points, qui sont par exemple :

- la souplesse du seuil d'intervention de l'INR : le protocole britannique propose une conduite à tenir en cas d'INR élevé, dès un résultat d'INR supérieur à 5, tandis que pour les autres recommandations, le protocole débute dès l'objectif supra-thérapeutique dépassé.

- les différents seuils d'intervention de l'INR : pour la HAS, le protocole se découpe selon des valeurs d'INR (4/6/10) différentes de celles de l'American College of Chest Physicians (4,5/5/9/10), par exemple.

- les conditions de prescription de la vitamine K et la posologie : elle doit être prescrite en cas d'INR supérieur à 6 à la posologie de 1 à 2 mg selon la HAS, tandis que selon l'ACCP, elle peut être proposée en cas d'INR supérieur à 5 mais est obligatoire en cas d'INR supérieur ou égal à 9 (recommandations de 2008) ou supérieur à 10 (recommandations de 2012).

- la souplesse du protocole : la HAS ne propose qu'une seule conduite à tenir pour une valeur d'INR tandis que les autres recommandations proposent soit plusieurs options thérapeutiques, soit des options thérapeutiques plus larges ce qui implique de faire davantage appel au jugement du médecin.

- les délais de contrôle de l'INR : il est de 24h en cas d'INR supérieur à 9 pour l'ASH et quelque soit la valeur de l'INR mesuré hors cible pour la HAS.

- l'existence ou non de recommandations en cas d'INR infra-thérapeutique.
La HAS n'en propose pas par exemple.

ETUDE

1. INTRODUCTION

Comme vu précédemment, il existe diverses recommandations internationales non consensuelles concernant la gestion des INR en milieu ambulatoire.
En France, la recommandation de la HAS (2) fait figure de référence bien qu'il en existe d'autres (cf chapitre 2.1).

Lors de mon Stage Ambulatoire en Soins Primaires en autonomie Supervisée (SASPAS) au cabinet médical de Targon, j'ai pu participer aux réunions mensuelles d'un groupe de pairs auxquels deux des médecins du cabinet de Targon appartenaient. Lorsqu'il a fallu choisir un mode de recueil de données pour cette thèse, j'ai décidé, en accord avec mon directeur de thèse, de solliciter les médecins de ce groupe de pairs. Pour augmenter le recueil de données, j'ai sollicité ultérieurement un second groupe de pairs de médecins exerçant à proximité.

Un groupe de pairs se définit par un ensemble de personnes ayant des caractéristiques communes, de même situation sociale, de même titre et de même fonction.
Dans le domaine médical, il s'agit d'un groupe de médecins de la même spécialité, se réunissant régulièrement, sans hiérarchie entre eux et dans un climat de confiance favorisant la liberté de parole. S'y déroule une analyse argumentée de la pratique quotidienne, centrée sur la présentation de cas cliniques et s'appuyant sur l'expertise collective.
L'objectif premier est l'amélioration des pratiques.

Lors d'un temps d'analyse de cas, une situation de gestion d'un INR hors cible a été rapportée par un des médecins du groupe. Suite à la discussion, il semblait se dégager une disparité des pratiques à la fois selon le patient (sa cible, sa pathologie, son histoire vis à vis des AVK, son contexte personnel, l'identification d'une explication rationnelle ou non) et selon l'expérience du médecin dans la gestion des INR.

Nous avons donc soulevé une question de recherche : quelles sont les modalités pratiques de gestion des INR hors cibles asymptomatiques par les médecins généralistes en milieu ambulatoire ?

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, au sein de deux groupes de pairs de la région bordelaise, les pratiques professionnelles de médecins généralistes face à un INR déséquilibré et leur efficacité.

L'objectif secondaire est de comparer l'efficacité des recommandations existantes pour la gestion des INR hors cibles asymptomatiques.

2. MATERIEL ET METHODES

- Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée auprès de médecins généralistes ayant comme objectif une évaluation des pratiques professionnelles.

- Population

La population étudiée se compose de 18 médecins généralistes exerçant dans l'Entre-Deux-Mers, dans le département de la Gironde, et constituant deux groupes de pairs.

- Méthode de recueil

Le premier groupe de pairs a participé à l'étude de février 2014 à juin 2014. Ce groupe était constitué de neuf médecins généralistes (nommés M1 à M9).

Afin d'augmenter la puissance de l'étude et recueillir davantage de données, un second groupe de pairs a été sollicité de février 2015 à juin 2015, constitué également de neuf médecins généralistes (nommés M10 à M18).

Dès la réception d'un résultat d'INR hors des cibles thérapeutiques, il était demandé à chaque médecin de remplir un questionnaire accessible via un lien internet. Ce lien avait été transmis au début de l'étude par mail (Annexe B).

Plusieurs informations étaient requises pour remplir ce questionnaire, certaines relatives à la situation thérapeutique (l'âge du patient, l'indication du traitement par AVK, la valeur du dernier INR par exemple) et d'autres permettant au médecin de décrire les modalités de sa prise en charge face à l'INR déséquilibré (modification proposée, critères de décision).
Une fois ce questionnaire rempli et validé, je recevais les réponses au sein d'un tableau Excel. Les médecins ne pouvaient alors plus y accéder, que ce soit pour consulter les informations ou les modifier.

Dans un second temps, je récupérais les INR de contrôle en rappelant aux médecins uniquement le prénom et la première lettre du nom du patient, ainsi que la date prévue pour ce contrôle. Aucun autre détail de la prise en charge n'était rappelé aux médecins (INR initial et modalités mises en jeu).
Si je ne récupérais pas les résultats par les médecins, je contactais les laboratoires d'analyse biologiques qui me les communiquaient.

Les médecins n'avaient pas connaissance du travail de leurs collègues.

- Critères d'inclusion :

Ont été inclus les INR hors cibles asymptomatiques et relevés hors période d'induction thérapeutique. La prise en charge de cet INR inadapté devait avoir été assurée par un médecin d'un des deux groupes de pairs.

L'anonymat des patients a été conservé. Néanmoins, le prénom et la première lettre du nom du patient devaient être renseignées afin d'aider le médecin généraliste à identifier le patient inclus au moment de me communiquer l'INR de contrôle.

- Critères d'exclusion :

Etaient exclues de l'analyse les situations où l'INR de contrôle n'a pu être récupéré et les situations d'initiation du traitement par AVK.

- Critères de jugement :

Le critère de jugement principal est l'efficacité des modalités de prises en charge des médecins participant à l'étude. L'efficacité est représentée par l'obtention d'un INR de contrôle dans la cible thérapeutique.
Nous avons nuancé ce critère de jugement en :
- une efficacité stricte : obtention d'un INR de contrôle strictement compris dans la cible thérapeutique
- une efficacité souple : obtention d'un INR de contrôle que l'on considère comme compris dans la cible car proche de la cible thérapeutique.
Nous avons considéré l'intervalle +/- 0,1 par rapport à l'objectif de l'INR.

- Méthode d'analyse statistique :

L'analyse et le calcul des pourcentages ont été fait par un tableau Excel. L'analyse statistique a été faite par le test du Chi2 et le test de Fisher.

3. RESULTATS

A- DESCRIPTION DES INR

1- Taux de réponse par médecin

Nous avons évalué le nombre de questionnaires remplis par chaque médecin.
Premier groupe de pairs :

M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
3	14	5	4	3	4	0	11a	37b

n=81
a) dont 5 INR exclus secondairement et 1 INR perdu de vu.
b) dont 1 INR exclu secondairement

Second groupe de pairs :

M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
3	0	7	0	3c	0	1	3	6

n=23
c) dont 1 INR exclu secondairement
Tableau 12 : Nombre de questionnaires remplis par médecin participant à l'étude (selon étude INR/GDP =96).

2- Les INR inclus

Les INR d'inclusion sont des variables continues quantitatives.
104 situations d'INR hors cibles ont été recueillies.
8 situations ont été exclues de l'étude : 1 situation dont l'INR de contrôle n'a pu être récupéré et 7 situations d'initiation du traitement par AVK.

96 INR ont été conservés pour l'étude.
Les INR extrêmes sont 1,03 et 12,43.
Il y a 54 INR supra-thérapeutique (56%) et 42 INR infra-thérapeutiques (44%)

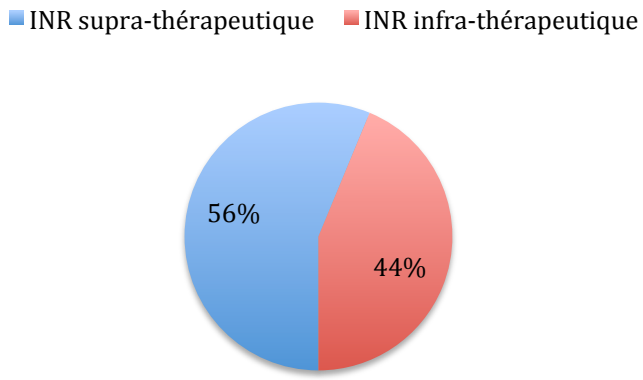
- INR infra-thérapeutiques

Pour un objectif compris entre 2 et 3, l'INR le plus bas est 1,22 et le plus haut 1,99.
Pour un objectif compris entre 2,5 et 3, l'INR le plus bas est 1,76 et le plus haut 2,17.

- INR supra-thérapeutiques

Pour un objectif compris entre 2 et 3, l'INR le plus bas est 3,04 et le plus haut 12,43.
Pour un objectif compris entre 2,5 et 3, l'INR le plus bas est 3,74 et le plus haut 4,07.
Pour un objectif compris entre 2,5 et 3,5, l'INR inclus est 3,75.
Pour un objectif compris entre 3 et 4,5, l'INR inclus est 4,57.

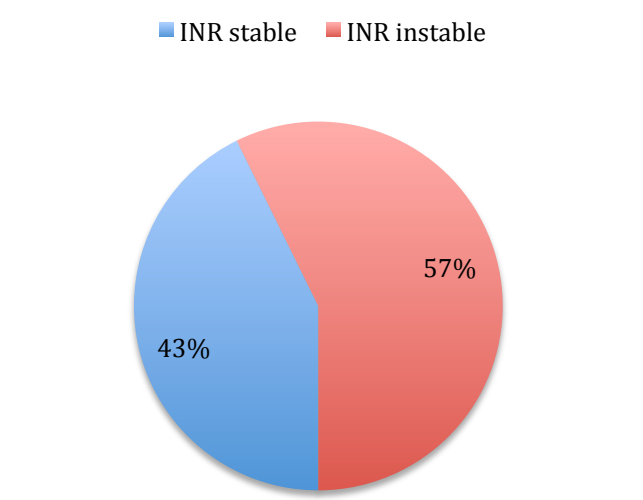
Graphique 1 : Répartition des INR supra-thérapeutiques et infra-thérapeutiques (selon étude INR/GDP n=96).



3- Le statut habituel des INR inclus

Nous demandions dans le questionnaire un jugement subjectif concernant la stabilité habituelle de la coagulabilité du patient. Nous pensions que cela pouvait être un facteur dans la décision de modifier ou non le traitement AVK.
La stabilité thérapeutique se définit par le temps passé dans la fourchette d'INR thérapeutique.
Parmi les situations d'INR déséquilibrés incluses, il existe une majorité de situations où le statut de l'INR est jugé d'évolution instable.

Graphique 2 : Statut habituel des INR inclus (selon étude INR/GDP n=96).



B- DESCRIPTION DE LA POPULATION

1- Caractéristiques démographiques des patients inclus

a. Le sexe et l'âge

L'âge de 75 ans a été utilisé comme seuil car c'est l'âge utilisé par la HAS pour définir la personne âgée.

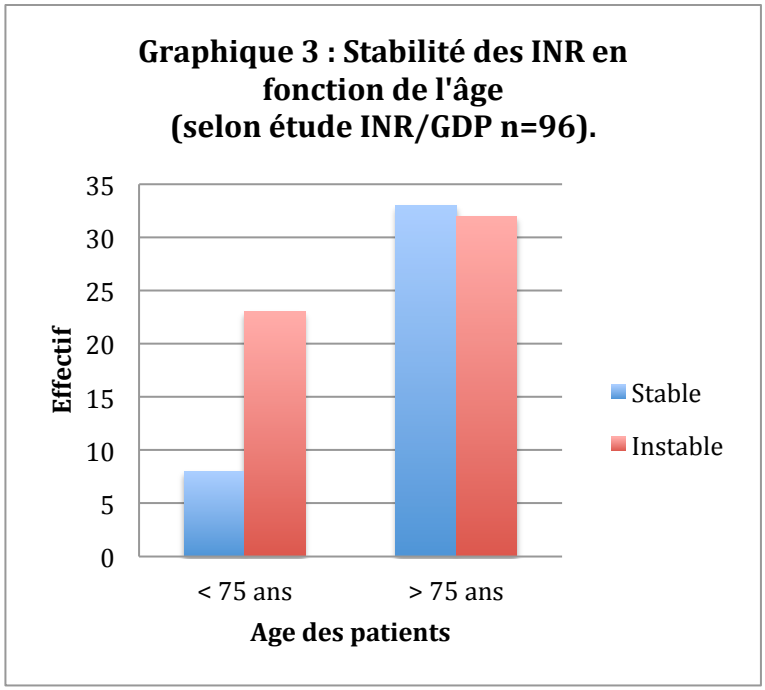
		Age		
Sexe		Plus de 75 ans	Moins de 75 ans	Total
Femme	Nombre	40	12	52
	Pourcentage	42	12	54
Homme	Nombre	25	19	44
	Pourcentage	26	20	46
Total		65	31	96
		68	32	100

Tableau 13 : Répartition des INR hors cible inclus en fonction de l'âge et du sexe des patients (selon étude INR/GDP n=96).

Il y a davantage de femmes, davantage de sujets de plus de 75 ans et davantage de femmes de plus de 75 ans.

b. Age et stabilité de l'INR

Nous avons cherché à savoir si l'âge du patient et le statut habituel de l'INR, comme décrit plus haut habituellement stable ou instable, pouvaient être liés.



Les situations d'instabilité habituelle de l'INR sont plus fréquentes chez les patients de moins de 75 ans, avec une différence significative ($p<0,05$; $p=0,02$).
Les situations d'instabilité et de stabilité habituelles de l'INR sont comparables après 75 ans.

2- Indications de prescription par AVK

Les pathologies qui justifiaient le traitement par AVK se répartissaient de la façon suivante :

- fibrillation auriculaire isolée : 65 cas.

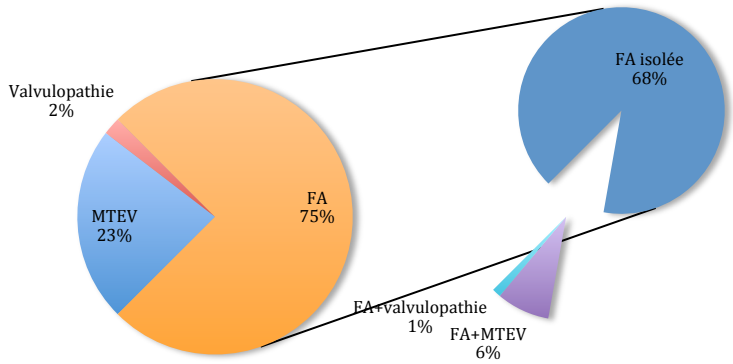
- fibrillation auriculaire associée à une pathologie thromboembolique : 6 cas (1 thrombose veineuse profonde, 4 embolies pulmonaires et 1 embolie pulmonaire associée à 1 thrombose veineuse profonde).

- fibrillation auriculaire associée à l'existence d'une prothèse valvulaire : 1 cas.

- pathologie thrombo-embolique : 22 cas dont
  - 5 thromboses veineuses profondes
  - 3 embolies pulmonaires
  - 1 thrombose veineuse profonde associée à une embolie pulmonaire
  - 1 syndrome des anti-phospholipides
  - 3 néoplasies associées
  - 2 situations de déficit en protéine C
  - 1 thrombophilie dans un contexte de trisomie 21
  - 6 thromboses veineuses profondes associées à une embolie pulmonaire avec filtre cave et pontage artériel

- valvulopathie : 2 cas (une prothèse valvulaire et une valvulopathie mitrale).

Graphique 4 : Indications thérapeutiques de prescription d'AVK de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96).



Pour l'analyse des données, ces indications thérapeutiques ont été regroupées en trois grands cadres de pathologie chronique. (Tableau 13)

Indications	Nombre	Pourcentage
FA	72	75
MTEV	22	23
Valvulopathie	2	2
Total	96	100

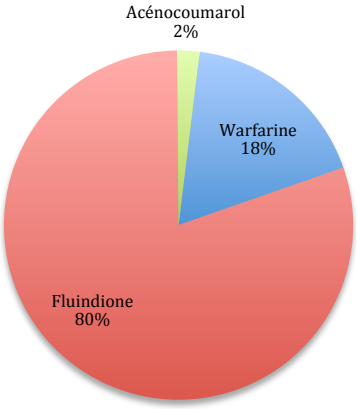
Tableau 14 : Indications de prescription des AVK dans la population étudiée (selon étude INR/GDP n=96).

La fibrillation auriculaire est la première indication de prescription d'AVK dans cette étude (75%).

3- Contexte de prescription

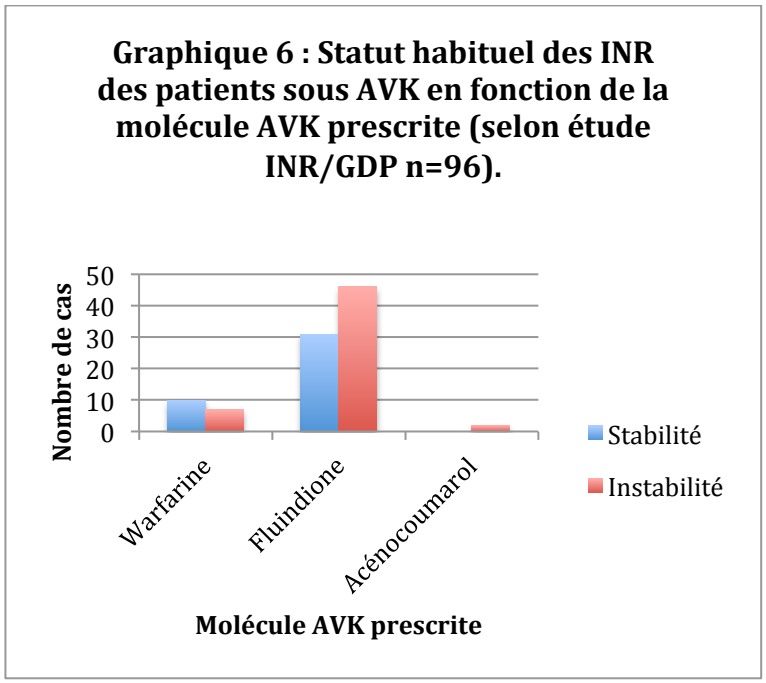
a. Les molécules AVK prescrites

Graphique 5 : Molécules AVK prescrites au sein de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96).



Le fluidione/Previscan® est prescrit dans 80% des cas, c'est la molécule la plus largement prescrite au sein de la population étudiée.

b. Statut habituel de l'INR et molécule AVK prescrite



Les situations d'instabilité habituelle de l'INR semblent plus fréquente en cas de traitement par fluindione, par rapport à la coumadine, sans différence statistique significative (p=0,16).

c. La durée de prescription

La quasi-totalité (95%) des prescriptions d'AVK s'inscrit dans un contexte de longue durée, de plus de 6 mois.
Les pathologies thromboemboliques, minoritaires dans l'étude, impliquent des traitements le plus souvent de courte durée, et de durée limitée.
Les seuls cas de traitement de courte durée sont des traitements de pathologie thromboembolique.

Indication	Longue durée	Courte durée	Total
FA	72 (75%)	0 (0%)	72 (75%)
MTEV	17 (18%)	5 (5%)	22 (23%)
Valvulopathie	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
Total	91 (95%)	5 (5%)	96 (100%)

Tableau 15 : Indications thérapeutiques et durées de prescription des AVK au sein de la population incluse∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗ Les données sont des effectifs (avec pourcentages).

d. Indications thérapeutiques et molécule prescrite

	Molécule			
Indications	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol	Total
FA	10 (10%)	60 (63%)	2 (2%)	72 (75%)
MTEV	5 (5%)	17 (18%)	0 (0%)	22 (23%)
Valvulopathie	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
Total	17 (18%)	77 (80%)	2 (2%)	96 (100%)

Tableau 16 : Molécules AVK prescrites en fonction de l'indication thérapeutique au sein de la population incluse∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).

e. Ancienneté du traitement AVK

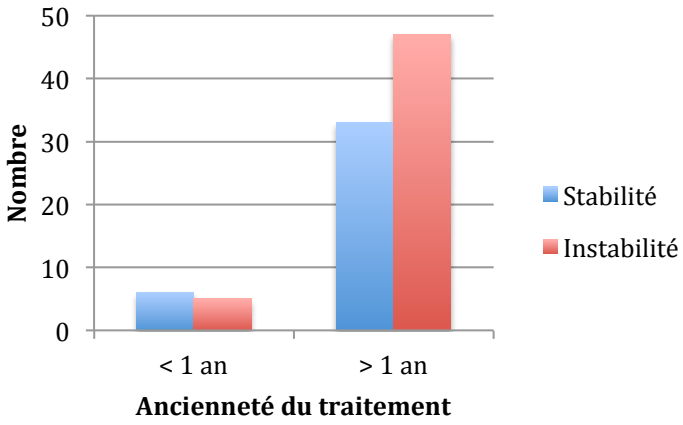
Nous avons demandé aux médecins de renseigner l'ancienneté de prescription du traitement afin d'évaluer si cela pouvait avoir un lien avec le statut habituel de l'INR, en faisant l'hypothèse qu'un traitement prescrit depuis peu de temps a le risque d'être moins maitrisé par le patient, son entourage et son médecin.

Durée d'instauration du traitement par AVK	**Effectif**	**Pourcentage**
Donnée inconnue	5	5
Moins d'un an	11	11
Plus d'un an	80	83
Total	96	100

Tableau 17 : Ancienneté de prescription des AVK au sein de la population incluse (selon étude INR/GDP n=96).

Dans 80% des cas, le traitement par AVK est instauré depuis plus d'un an.

Graphique 7 : Stabilité des patients sous AVK et ancienneté du traitement (étude INR/GDP n=91).



Les situations d'instabilité habituelle de l'INR semblent plus fréquentes lorsque le traitement est prescrit depuis plus d'un an.
L'effectif faible ne permet pas de conclure à une différence statistiquement significative.
Dans 5 situations de traitement pour une fibrillation auriculaire, les médecin répondent « je ne sais pas » à la question de l'ancienneté du traitement par AVK.

4- Les INR cibles thérapeutiques

Nous avons demandé aux médecins de préciser, pour chaque INR hors cible, quels étaient les INR cibles.

Valeur cible	Indications			
	FA	MTEV	Valvulopathie	Total
2-3	71 (74%)	16 (17%)	1 (1%)	88 (92%)
2,5-3	0 (0%)	6 (6%)	0 (0%)	6 (6%)
2,5-3,5	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
3-4,5	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Total	72 (75%)	22 (23%)	2 (2%)	96 (100%)

Tableau 18 : INR cibles déclarés en fonction des indications thérapeutiques∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).

L'objectif d'INR est quasiment toujours entre 2 et 3 (92% des situations) sauf dans 8 situations :
- 1 situation d'objectif entre 2,5 et 3,5 dans un cas de fibrillation auriculaire associée à une valvulopathie,
- 1 situation d'objectif d'INR entre 3 et 4,5 dans un cas de valvulopathie,
- 1 situation d'objectif entre 2,5 et 3 pour un même patient inclus à 6 reprises, ayant un antécédent de phlébite avec un INR à 2.

5- Mode de gestion d'un INR hors cible thérapeutique

Dans le questionnaire, nous demandions aux médecins de renseigner quel moyen « technique » était mis en oeuvre pour gérer la situation : le patient reçu en consultation, la visite au domicile, l'appel téléphonique ou le contact d'une personne ressource.

Mode de gestion	Nombre	Pourcentage
Consultation	4	4
Contact téléphonique direct au patient	54	56
Contact personne ressource	32	33
Visite au domicile	4	4
Pas d'action mise en oeuvre	2	2
Total	96	100

Tableau 19 : Modes de gestion par le médecin généraliste des INR hors cible inclus (selon étude INR/GDP n=96).

La gestion se fait principalement à distance, par contact téléphonique directement au patient ou par l'intermédiaire de la personne ressource, si elle existe.
Dans deux situations, rien n'est mis en œuvre. Cela s'explique par le fait qu'il s'agit de deux situations où les INR sont proches de la valeur cible et n'ayant pas entrainé de

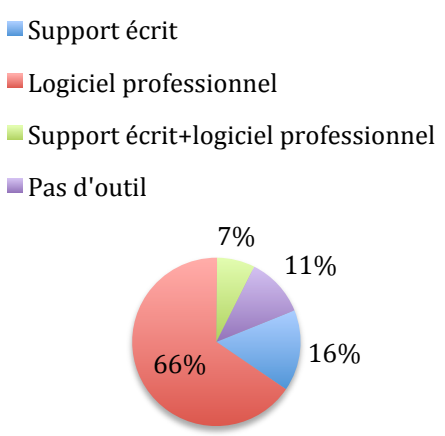
modification de la part du médecin traitant. Il s'agit de deux femmes, traitées au long cours pour une fibrillation auriculaire, âgées respectivement de 89ans et 79ans. Seule cette dernière est entourée d'une personne ressource.

6- Outils de suivi mis en place et statut habituel des INR

Il nous importait de recueillir la nature du support qui servait de trace ou de transmission pour la gestion des INR car l'utilisation d'un support écrit fait partie des préconisations dans la littérature française. (1,16)
Dans l'intitulé « support écrit », sont rassemblés tous les outils écrits appartenant au patient et utilisés par les soignants. Ont été proposés dans le questionnaire transmis au médecin traitant : les carnets de santé, les cahiers de suivi spécialement pour les AVK et un espace libre à compléter.
Les réponses ont été les suivantes : carnet de santé, carnet de suivi AVK et carnet de transmission entre soignants.

Les logiciels professionnels comprennent ceux utilisés au cabinet médical et en maison de retraite.

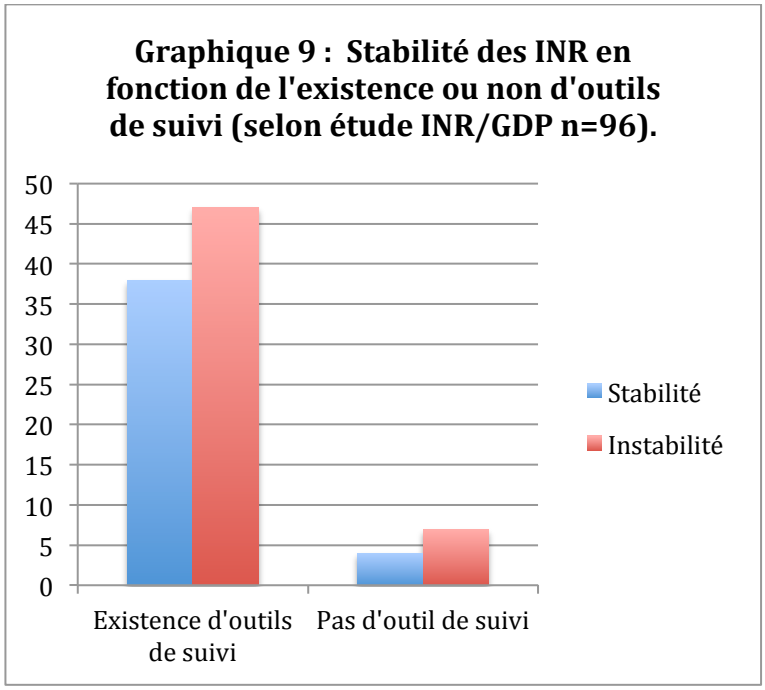
Graphique 8 : Outils de suivi mis en place auprès de la population incluse traitée par AVK (selon étude INR/GDP n=96)



Nous souhaitions ensuite savoir si il existait un lien entre l'existence d'un support écrit comme outil de suivi et le statut habituel de l'INR.

Evolution de l'INR	Outils mis en place	Pas d'outil mis en place	Total
Stable	38 (40%)	4 (4%)	42 (44%)
Instable	47 (49%)	7 (7%)	54 (56%)
Total	85 (89%)	11 (11%)	96 (100%)

Tableau 20 : Stabilité des INR en fonction de l'existence ou non d'outils de suivi ∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).



Lorsque le médecin considère le contrôle de l'INR habituellement instable, cela ne semble pas dépendre de la présence d'un outil de suivi.
Le faible effectif ne permet pas de conclure statistiquement, même si en présence d'un outil de suivi l'INR est habituellement davantage instable (49%) que stable (40%).

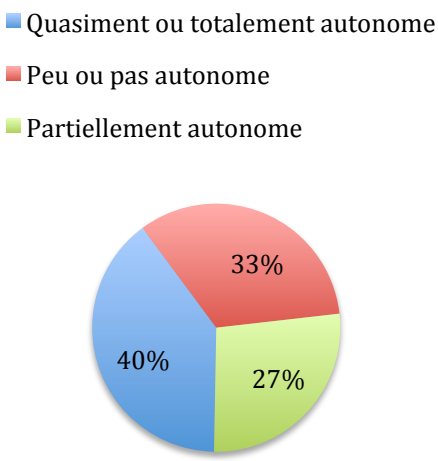
7- Connaissances et autonomie du patient et existence d'une personne ressource

Une évaluation de l'autonomie du patient était demandée aux médecins lors du remplissage du questionnaire.
Nous souhaitions grâce à cette donnée, évaluer si l'autonomie du patient pouvait avoir un retentissement avec le statut habituel de l'INR.

a. Autonomie et âge des patients inclus

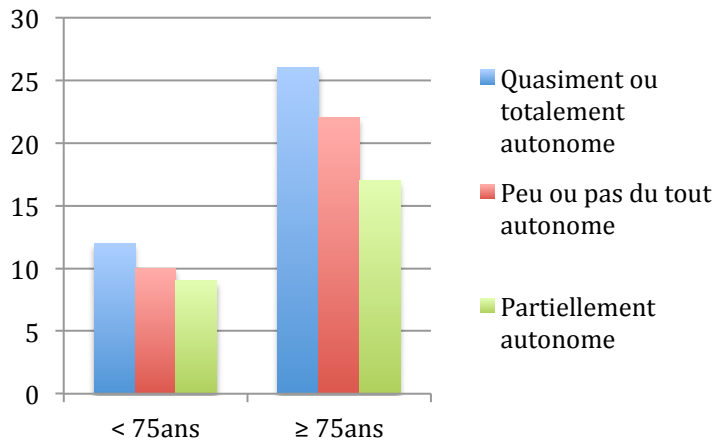
Sur une échelle de 1 à 5, 1 étant représentatif d'un patient pas du tout autonome, et 5 un patient dont l'autonomie est totalement conservée, nous avons synthétisé en trois catégories :
- de 1 à 2 : peu ou pas autonome.
- 3 : autonomie partiellement conservée.
- de 4 à 5 : autonomie quasiment ou totalement conservée.

Graphique 10 : Autonomie des patients sous AVK inclus dans l'étude (selon étude INR/GDP n=96).



Il existe une faible majorité de patients dont l'autonomie est conservée.
Un tiers de la population étudiée n'est pas autonome dans la gestion du traitement par AVK.

Graphique 11 : Autonomie et âge de la population incluse (selon étude INR/ GDP n=96).

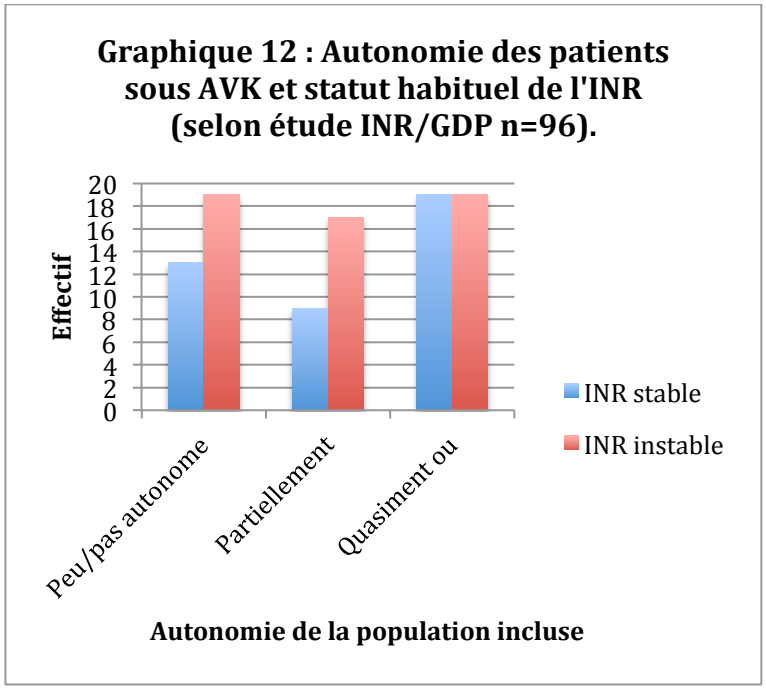


On s'est intéressé à l'autonomie des patients de notre échantillon par rapport à l'âge. Quelque soit l'âge des patients, plus ou moins de 75 ans, les 3 niveaux d'autonomie ont la même répartition.

b. Autonomie du patient et stabilité de l'INR

	Statut habituel de l'INR		
Autonomie du patient	Stable	Instable	Total
1-2	13 (13%)	19 (20%)	32 (33%)
3	9 (9%)	17 (18%)	26 (27%)
4-5	19 (20%)	19 (20%)	38 (40%)
Total	41 (42%)	55 (58%)	96 (100%)

Tableau 21 : Statut habituel de l'INR en fonction du degré d'autonomie des patients∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).



Lorsque le médecin considère l'INR du patient habituellement instable, c'est plus fréquemment avec une moindre autonomie du patient.
Il n'y a pas de différence significative si on analyse entre elles la stabilité habituelle de l'INR et l'autonomie du patient.

c. Existence et qualité de la personne ressource

Il était demandé dans le questionnaire si une personne ressource existait dans l'entourage du patient et de préciser sa qualité : « conjoint », « enfant », « infirmier », « autre » avec un espace pour un commentaire libre.

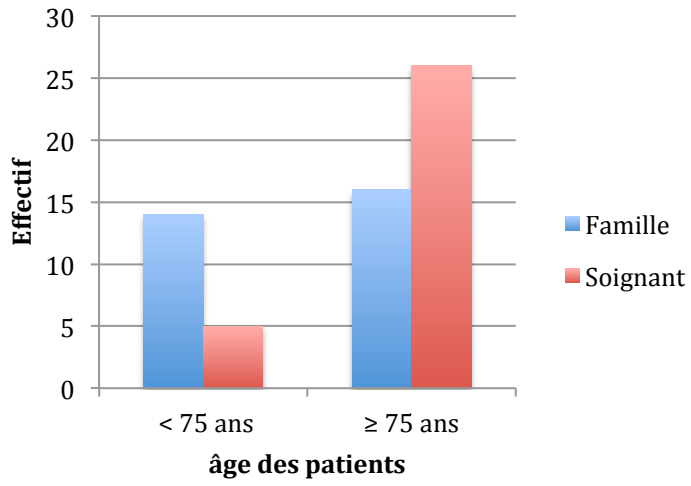
Une personne ressource, aussi appelée aidant, est une personne évoluant dans l'entourage immédiat d'un patient en perte d'autonomie et qui apporte son aide dans la prise en charge de ce patient.

Age	Personne ressource	Pas de personne ressource	Total
< 75 ans	19 (20%)	12 (12%)	31 (32%)
> ou = 75 ans	42 (44%)	23 (24%)	65 (38%)
Total	61 (54%)	35 (36%)	96 (100%)

Tableau 22 : Existence ou non d'une personne ressource auprès de la population incluse traitée par AVK∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).

Tout âge des patients confondus, dans 51% des cas, la personne ressource est un soignant. Sinon, il s'agit d'un membre de la famille (49%).

Graphique 13 : Existence d'une personne ressource et âge des patients (selon étude INR/GDP n=61).



Les personnes âgées de plus de 75 ans ont davantage de personnes ressources, par rapport aux personnes de moins de 75 ans, 44% contre 20%, sans différence significative (p>0,05 ; p=0,75).

Parmi la proportion de patients ayant une personne ressource (n=61, soit 54% de la population incluse totale),
- chez le sujet de moins de 75 ans, la personne ressource est en majorité un membre de la famille (74% vs 26%),

- chez la personne âgée de plus de 75 ans, la personne ressource est en majorité un soignant (62% vs 38%).

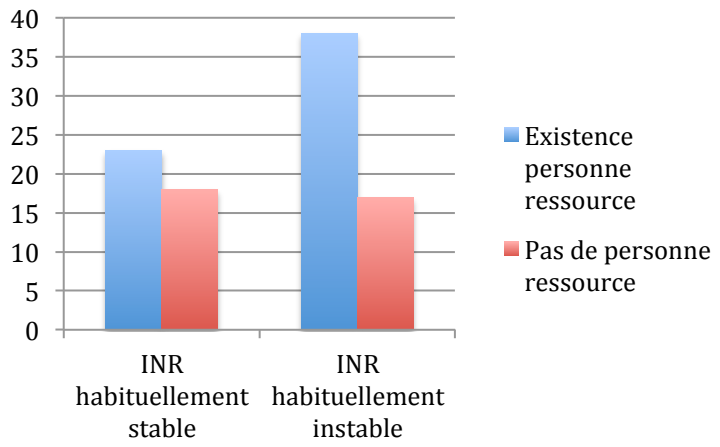
d. Personne ressource et stabilité de l'INR

L'intérêt de renseigner l'existence d'une personne ressource était d'évaluer l'hypothèse selon laquelle cela pouvait apporter un retentissement positif sur la gestion du traitement par AVK.

	Existence d'une personne ressource		
Evolution de l'INR	Oui	Non	Total
Stable	23 (24%)	18 (19%)	41 (43%)
Instable	38 (39%)	17 (18%)	55 (57%)
Total	61 (63%)	35 (37%)	96 (100%)

Tableau 23 : Statut habituel de l'INR d'un patient sous AVK et existence d'une personne ressource∗ (selon étude INR/GDP n=96).
∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).

Graphique 14 : Stabilité de l'INR et existence d'une personne ressource (selon étude INR/GDP n=96).



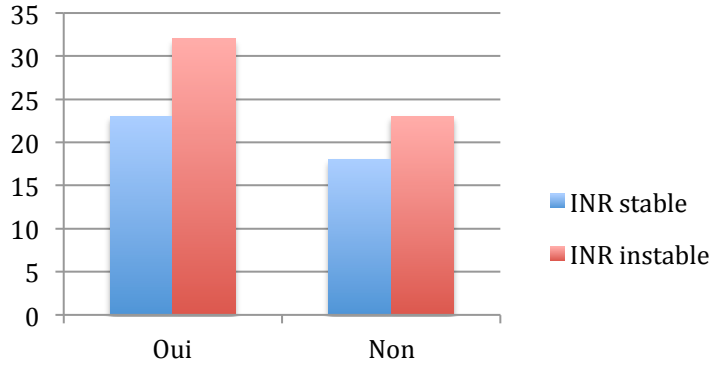
Lorsqu'une personne ressource existe dans l'entourage d'un patient, l'INR de ce patient est plus souvent habituellement instable.
Il n'y a pas de différence statistiquement significative (p>0,05 ; p=0,19).

e. Connaissances du patient de son traitement

Il était demandé au médecin de préciser si les connaissances du patient concernant son traitement par AVK avaient été évaluées récemment. C'était pour nous un indicateur indirect de l'implication du patient dans la connaissance et/ou la bonne gestion de son traitement anticoagulant.

Dans 57% des cas, les connaissances ont été évaluées récemment.

Graphique 15 : Evaluation des connaissances du patient sur son traitement et stabilité de l'INR (selon étude INR/GDP n=96).



Evaluation des connaissances du patient sur son traitement

Malgré une réévaluation récente des connaissances du patient, les situations d'INR instable prédominent. Il n'y a pas de différence significative si on s'intéresse à l'éducation du patient et l'état habituel de l'INR ($p>0,05$; $p=0,84$).

8- La fonction rénale

La prescription d'AVK est fortement déconseillée en cas de clairance inférieure à 20mL/min. Nous souhaitions savoir dans quelles conditions la prescription d'AVK était faite par rapport à ce paramètre qui, si il n'est pas respecté, peut conduire à des effets secondaires.

Insuffisance rénale	Effectif	Pourcentage
Fonction rénale inconnue	8	8,74
Stade 1	11	14,56
Stade 2	43	43,69
Stade 3	33	32,04
Stade 4	0	0
Stade 5	1	0,97

Tableau 24 : Fonction rénale des patients sous AVK inclus dans l'étude∗ (selon étude INR/GDP n=96).

∗Les données sont des effectifs (et pourcentages).

Parmi les 96 situations :

- 72 patients (75%) ont une fonction rénale correcte et datant de moins d'un an.
- 9 patients n'ont pas eu de contrôle récent de la fonction rénale (moins d'un an).
- 6 patients ont une évaluation de la fonction rénale dont l'ancienneté est inconnue du médecin.
- 8 patients ont une fonction rénale non connue du médecin.
- 1 patient est dans une situation d'insuffisance rénale (clairance à 11,9 mL/min selon Cockroft) avec un contrôle de moins d'un an déconseillant la prescription d'AVK.

Le recueil des données récoltées par le remplissage du questionnaire a permis dans un premier temps de dresser un état des lieux des conditions de prescription des AVK de ces 18 médecins généralistes.

A présent, intéressons nous aux décisions prises par ces médecins généralistes face à un INR déséquilibré asymptomatique.

Quels sont les délais de contrôle de l'INR ? Quelle est l'importance des modifications dans le traitement par AVK ? Les modalités mise en application permettent elles de corriger l'INR ?

C- ANALYSE DES DECISIONS DES MEDECINS

Nous allons tenter de répondre à plusieurs questions.
Quelles décisions ont été prises par les médecins face à un INR élevé ou bas, et ont-elles permis de corriger l'INR?
Comme expliqué dans la partie « Méthode », nous avons analysé les résultats en nuançant le critère de jugement en une efficacité stricte et une efficacité souple.
Quels sont les délais de contrôle des INR hors cible après modification, ou non, du traitement par AVK ?

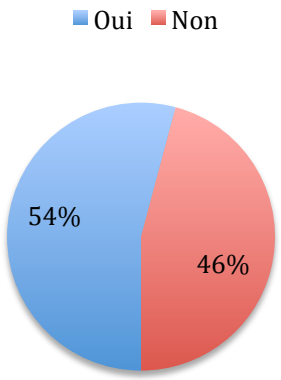
1. Efficacité des procédures mises par les médecins

a. Quelque soit la valeur de l'INR

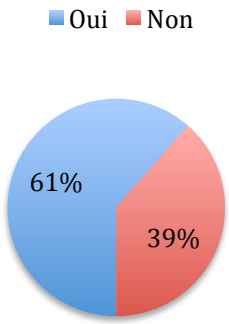
Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'efficacité des décisions des médecins sans distinction de valeur des INR.

Toute prise en charge confondue, l'efficacité stricte des décisions prises par les médecins est de 54%. L'efficacité souple est de 61%.

Graphique 16 : Efficacité stricte des décisions prises par les médecins, toutes prises en charge confondues (selon étude INR/GDP n=96)



Graphique 17 : Efficacité souple des décisions prises par les médecins, toutes prises en charge confondues (selon étude INR/GDP n=96)

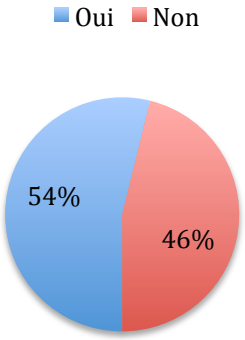


b. En cas d'INR supérieur à l'objectif

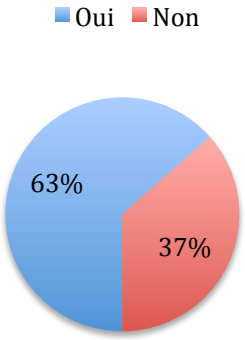
Sur les 54 situations de surdosage de l'INR, les recommandations de la HAS n'ont pas été respectées dans 52 des situations. Nous détaillerons plus bas selon quels critères elles n'ont pas été appliquées.

Lorsque d'autres décisions ont été appliquées, peut-on les juger efficaces, c'est à dire ont-elles permis d'atteindre l'objectif thérapeutique ?

Graphique 18 : Efficacité stricte des procédures ne respectant pas celles de la HAS en cas d'INR supra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=52)



Graphique 19 : Efficacité souple des procédures ne respectant pas celles de la HAS en cas d'INR supra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=52)

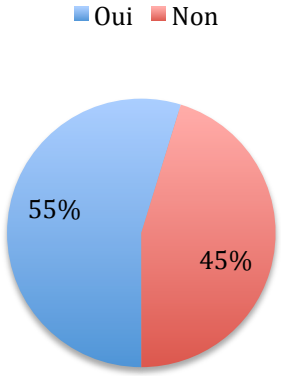


63% des procédures mise en œuvre face à un INR élevé asymptomatique, lorsqu'elles n'ont pas été fidèles à la HAS, ont été efficaces.

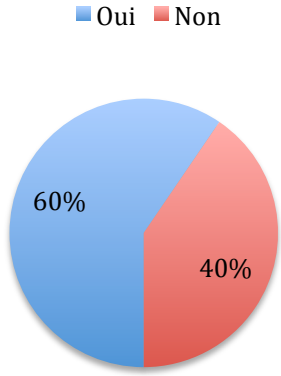
c. En cas d'INR inférieur à l'objectif

Les recommandations de la HAS ne proposent pas de conduite à tenir en cas d'INR bas.
42 situations d'INR infra-thérapeutiques ont été incluses.
60% des procédures mise en œuvre face à un INR bas asymptomatique ont été efficaces.

Graphique 20 : Efficacité stricte des procédures mise en oeuvre face un INR infra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=42)



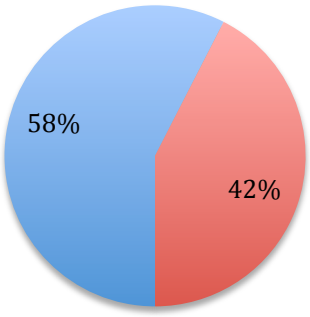
Graphique 21 : Efficacité souple des procédures mise en œuvre face à un INR infra-thérapeutique (selon étude INR/GDP n=42)



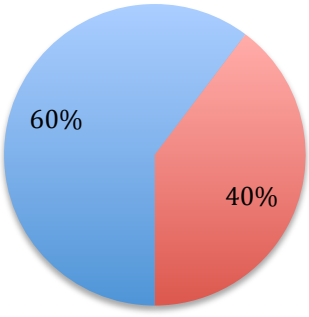
d. <u>Après modification du traitement</u>

Le traitement est modifié dans 73 situations d'INR hors cibles. 31 INR demeurent hors cibles.
Selon la marge tolérée expliquée plus haut, 2 INR sont considérés comme corrigés.

Graphique 22 : Efficacité stricte en cas de modification du traitement (selon étude INR/ GDP n=73)



Graphique 23 : Efficacité souple en cas de modification du traitement (selon étude INR/GDP n=73)

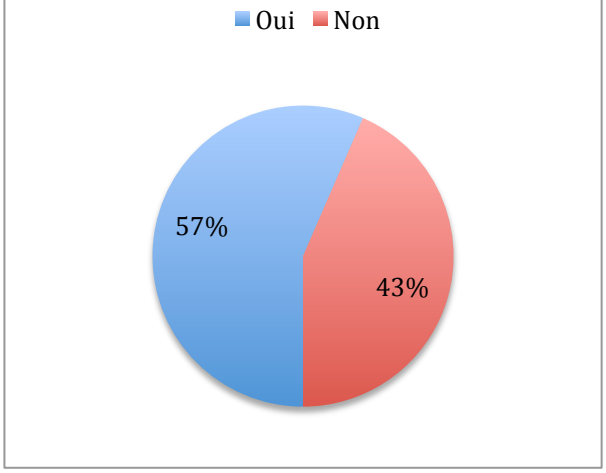


A une faible majorité, les modifications de traitement suite à un INR supérieur à l'objectif ont été efficaces (60%).

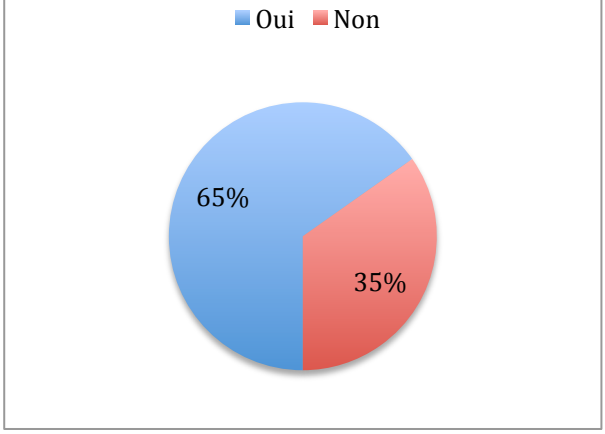
e. <u>En cas de non-modification du traitement</u>

En l'absence de modification du traitement dans 23 situations, 13 INR demeurent strictement hors cibles.
Parmi ces 13 INR, 5 sont considérés comme corrigés selon notre principe de l'efficacité souple.

Graphique 24 : Efficacité stricte de l'abstention thérapeutique face à un INR hors cible (selon étude INR/GDP n=23)



Graphique 25 : Efficacité souple de l'abstention thérapeutique face à un INR hors cible (selon étude INR/ GDP n=23)



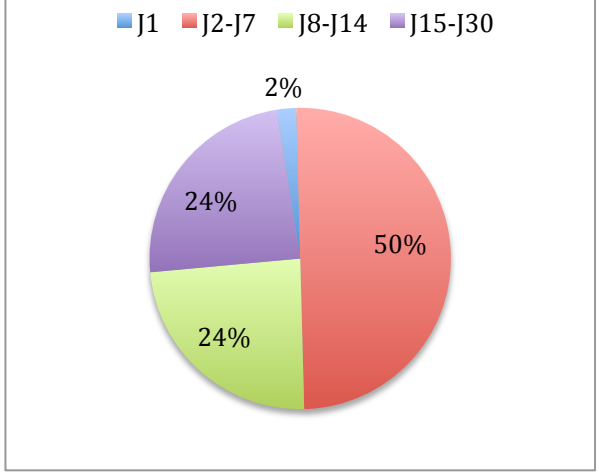
2. Délai de contrôle de l'INR

a. Toute prise en charge confondue

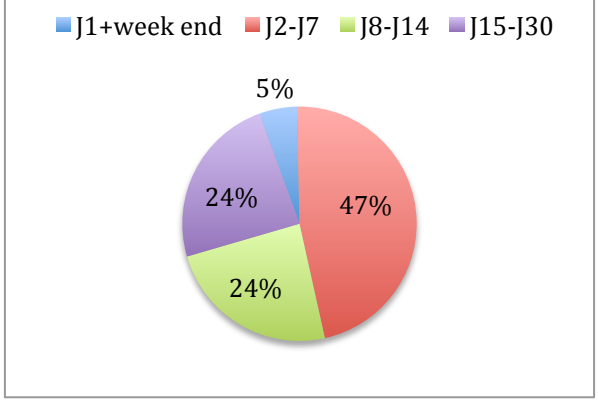
• Toutes prises en charge confondues, la moitié des INR sont contrôlés dans la semaine suivant un INR anormal. Aucun médecin ne contrôle un INR hors cible à plus d'un mois. Peu de médecin demande un INR de contrôle à 24h.

• Lorsque des contraintes extérieures pouvaient empêcher le délai de contrôle à J1 (veille de week-end), nous avons fait une analyse complémentaire en considérant ces délais à J1. Cela concerne 3 situations d'INR hors cibles avec un INR hors cible mesuré un vendredi et un contrôle demandé le lundi suivant.
Les contrôles à J1 et « J1+week-end » représentent 5% des situations. Dans ce cas, le contrôle entre J2 et J7 représente 47% des situations.

Graphique 26 : Délai de contrôle de l'INR après un INR hors cible (selon étude INR/ GDP n=96)



Graphique 27 : Délai de contrôle de l'INR après un INR hors cible considérant J1+week end (selon étude INR/GDP n=96)



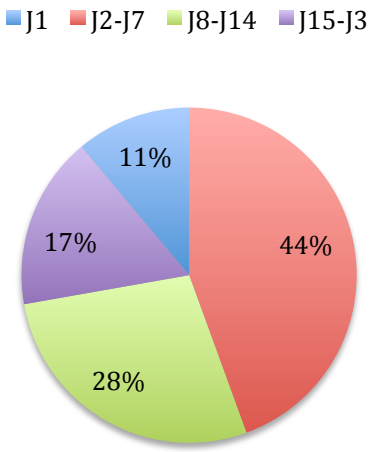
b. Par comparaison aux recommandations de la HAS et du réseau Granted

• Selon la HAS et le réseau Granted, en cas d'INR supérieur ou égal à 4, l'INR suivant doit être contrôlé à J1. En cas d'INR inférieur à 4, les délais préconisés par la HAS et le réseau Granted sont respectivement J1 et J7. Nous avons réalisé une analyse complémentaire du délai de contrôle concernant ces seuils d'INR.

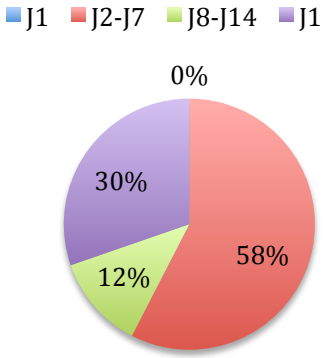
Sur les 18 situations d'INR supérieurs ou égaux à 4 (pour un objectif d'INR compris entre 2 et 3), même en considérant le délai « J1+week end », seuls 2 INR sont contrôlés à J1 pour des valeurs d'INR de 6,35 et 12,43.

Sur les 33 situations d'INR inférieurs à 4, (pour un objectif d'INR compris entre 2 et 3), aucun INR n'est contrôlé à J1. 19 INR sont contrôlés durant la semaine suivante dont 14 INR précisément à J7.

Graphique 28 : Délai de contrôle de l'INR en cas d'INR≥ 4 (selon étude INR/GDP n=18)



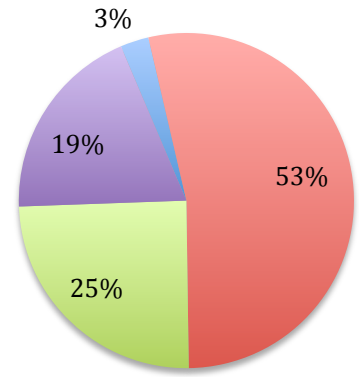
Graphique 29 : Délai de contrôle de l'INR en cas d'INR<4 (selon étude INR/ GDP n=33)



Nous avons réalisé la même analyse concernant les INR ayant un objectif autre que compris entre 2 et 3 en conservant la même proportion d'élévation (INR à 4,5 pour une limite souhaitée à 3,5 par exemple), mais aucune situation n'était concernée.

c. <u>En cas de modification du traitement</u>

Graphique 30 : Délai de contrôle après modification du traitement (selon étude INR/GDP n=73)

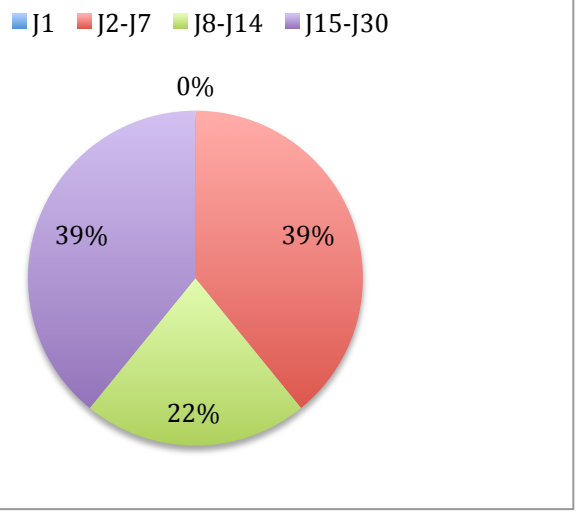


Après modification du traitement, les médecins demandent en majorité un contrôle dans la semaine suivant cette modification.
Comme précisé plus haut, aucun médecin ne demande un contrôle à plus de 30 jours.

d. En cas de non-modification du traitement

Les délais de contrôle sont les suivants après non-modification du traitement :

Graphique 31 : Délai de contrôle en l'absence de modification du traitement (selon étude INR/GDP n=23)



Comme vu plus haut, aucun médecin ne demande de contrôle de l'INR à plus de 30 jours.

Si on compare les délais de contrôle, suite à une modification ou non du traitement, des différences apparaissent :
- les contrôles rapprochés, entre J2 et J7, sont plus fréquents en cas de modification du traitement (53% vs 39%).
- les contrôles tardifs, entre J15 et J30, sont plus fréquents en l'absence de modification du traitement (39% vs 19%).
- après modification ou non du traitement, le nombre de contrôle de l'INR demandé entre J8 et J14 ne varie pas significativement.

3. Analyse des procédures mises en œuvre

a. En cas d'INR supérieur à l'objectif

Nous avons essayé de standardiser les décisions prises par les médecins dans les 52 situations d'INR supra-thérapeutiques, non conformes à l'HAS :

- INR<4 (ou <+1 de la cible) : 37 cas

- 12 situations sans modification du traitement : efficacité stricte 45% et efficacité souple 73%.
(INR allant de 3,07 à 3,8 pour un objectif maximum de 3 ; 3,75 pour un objectif maximum de 3,5 et 4,57 pour un objectif maximum de 4,5).

- 12 situations de diminution de posologie de 3 à 15% : efficacité est de 67%.
(INR allant de 3,04 à 3,58)

-11 situations de diminution de posologie de 16 à 25% : efficacité de 73%.
(INR allant de 3,31 à 3,93 pour un objectif maximum de 3)

- 2 situations de saut d'une prise et diminution de posologie de 7 à 33% : un seul INR est corrigé si on considère l'efficacité souple.
(valeurs des INR : 3,79 et 3,98)

- 4≤ INR<6 : 14 cas

- Aucune situation sans modification du traitement.

- 2 situations de diminution de posologie de 3 à 15% dont les 2 sont efficaces
(valeurs des INR : 4,01 et 4,28)

-2 situations de diminution de posologie de 16 à 25% dont 1 seule prise en charge efficace
(valeurs des INR : 4,07 à 4,54)

-7 situations de saut d'une prise et diminution de posologie de 7 à 33% : efficacité de 43%
(INR allant de 4,07 à 5,74)

-3 situations de saut de 2 prises : efficacité de 33%.
(INR allant de 4,43 à 5,32)

- 6 ≤ INR < 10 : 1 cas

- 1 situation de saut d'une prise et administration de vitamine K : l'INR est corrigé si on considère l'efficacité souple.
(INR=8,84)

b. En cas d'INR inférieur à l'objectif

Les recommandations de la HAS ne proposent pas de conduite à tenir en cas d'INR bas. Nous avons essayé de standardiser les décisions prises par les médecins face aux 42 situations d'INR infra-thérapeutiques :

- 1,5≤INR<2 (ou ≤-0,5 de la cible): 30 cas

-10 situations sans modification : efficacité stricte 40%, efficacité souple 60%.
(INR allant de 1,58 à 1,99)

-7 situations d'augmentation de posologie de 4 à 15% : efficacité de 71%
(INR allant de 1,54 à 1,84)

-12 situations d'augmentation de la posologie de 16 à 33% : efficacité de 83%
(INR allant de 1,53 à 1,89 pour un objectif minimum de 2 ; et 2,17 pour un objectif minimum de 2,5)

-1 situation d'augmentation de posologie de plus de 50% qui ne corrige pas l'INR (pour un INR égal à 1,58)

- INR<1,5 (ou <-0,5 de la cible) : 12 cas

-1 situation sans modification de traitement qui est efficace (pour un INR égal à 1,79 pour objectif minimum de 2,5).

-5 situations d'augmentation de posologie de 4 à 15% : efficacité de 40%
(INR allant de 1,22 à 1,48)

- 5 situations d'augmentation de posologie de 16 à 33% : efficacité de 20%
(INR allant de 1,22 à 1,49 pour un objectif minimum de 2 et 1,76 pour un objectif minimum de 2,5)

-1 situation d'augmentation de posologie de plus de 50% qui ne corrige pas l'INR (pour un INR égal à 1,38)

Que l'INR soit supérieur ou inférieur à l'objectif, les arguments des médecins pour ne pas modifier le traitement sont :

- une évolution habituelle de l'INR que ce soit un INR habituellement stable (43%) ou au contraire un INR qui est habituellement instable (30%),
- un contexte particulier : un surdosage récent en cours de rééquilibre, un rééquilibre prudent suite à des hématomes post-chute, un déséquilibre progressif récent de l'INR sans cause (13%),
- un INR proche de la cible thérapeutique à (13%).

Il est difficile de conclure en faveur d'une réelle efficacité de ces procédures et d'en dégager un protocole, le nombre de cas étant faible.

Après avoir analysé les décisions prises par les médecins face à un INR hors cible, nous avons essayé dans ce chapitre d'en dégager des spécificités et d'en évaluer l'efficacité.

Comme cela a été dit plus haut, des recommandations existent, qu'elles soient françaises ou internationales, afin d'apporter une aide aux médecins dans leur pratique quotidienne.

Nous allons dans un premier temps comparer les décisions des médecins aux recommandations de la HAS.
Puis nous allons évaluer si les décisions prises par les médecins sont similaires à celles proposées par les recommandations décrites plus haut, et si cela était le cas, d'en évaluer l'efficacité.

4. Comparaison aux recommandations existantes

Nous avons comparé dans un premier temps les décisions prises par les médecins aux recommandations de la HAS, référence en France.
Nous avons rapidement pu constaté que ces recommandations n'étaient que très peu appliquées, que ce soit concernant le protocole ou concernant le délai de contrôle de l'INR.
Nous avons dans un second temps comparer les décisions prises aux autres protocoles cités plus haut (cf chapitre 2).

Nous nous sommes intéressés à plusieurs éléments :
- le nombre de situations auxquelles les protocoles pouvaient être appliqués car cela reflète le caractère exhaustif et précis d'un protocole.
- le nombre de situations de gestion totalement conformes aux protocoles.
- les efficacités stricte et souple en cas de conformité aux protocoles.
- la proportion de cas où le protocole est correctement appliqué mais où le délai de contrôle ne l'est pas.
- les efficacités stricte et souple en cas de non respect des protocoles, tout critère de non-respect confondu.

L'ensemble de ces résultats est regroupé par souci de clarté dans un tableau plus bas.
Tout d'abord, nous citons quelques particularités propres aux protocoles qui ont compté dans l'analyse des résultats.

a. Les recommandations de la HAS

Les recommandations de l'HAS abordent la problématique d'un surdosage en AVK, c'est à dire d'un INR supérieur au seuil thérapeutique. Aucune recommandation n'existe dans le cas d'un INR infra-thérapeutique (cf Tableau 2).

Les 42 INR infra-thérapeutiques ne sont donc pas inclus dans cette analyse.
La comparaison ne s'applique donc qu'aux 54 cas d'INR supra-thérapeutiques.

b. Le protocole Granted

Le protocole peut être appliqué à l'ensemble des situations d'INR hors cibles incluses car il traite des INR supra et infra-thérapeutiques sans limite de valeur. (cf Tableau 3)

c. Les recommandations de l'ACCP

En associant les recommandations de l'ACCP de 2008 et 2012, le protocole peut être appliqué à 68 situations d'INR hors cibles incluses soit 71% des situations (cf chapitre 2.2.1).

Ce protocole traite des INR supérieur au seuil thérapeutique et des INR habituellement stable et ayant un écart supérieur ou inférieur de 0,5 à l'objectif.
Ce protocole ne traite pas :
- les INR infra-thérapeutiques ayant plus de 0,5 d'écart avec l'objectif,
- les INR ayant 0,5 d'écart avec l'objectif et étant non stable habituellement.

Cela exclue 28 situations.

Selon ce texte, la surveillance de l'INR doit être « rapprochée », sans plus de précision. Nous avons considéré qu'un délai de contrôle de 15 jours maximum était acceptable.
Le délai de contrôle est en défaut uniquement dans 5 cas.

d. Comparaison au protocole de l'ASH

Le protocole peut être appliqué à l'ensemble des situations d'INR hors cible incluses. (cf Tableau 6)

e. Comparaison aux recommandations britanniques

Parmi les 96 situations incluses dans notre étude, les recommandations britanniques ne sont applicables qu'à 7 d'entre elles.
En effet, ces recommandations sont peu précises (cf chapitre 2.3.1 tableau 7). Il n'y a pas de délai de contrôle précisé et, en cas d'INR supra-thérapeutique, elles ne concernent que les INR supérieurs à 5. Cela exclue 89 situations.
Sur les 7 situations restantes, la prise en charge est conforme en tout point dans 4 d'entre elles.
Devant le faible nombre de données, nous n'avons pas fait d'analyse concernant cette recommandation.

f. Comparaison aux recommandations écossaises du SIGN

Le protocole exclue les 42 situations d'INR infra-thérapeutiques car il ne traite que des situations de surdosage. Il s'applique donc à 54 situations d'INR hors cibles. (cf chapitre 2.3.2) et

Le protocole est peu précis concernant les délais de contrôle et préconise une surveillance « rapprochée » en cas d'INR inférieur à 5. Il n'y a pas d'information concernant un délai précis, ni concernant un délai plus rapproché en cas d'INR supérieur à 5. Nous avons considéré un délai de 15 jours comme raisonnable pour définir une surveillance rapprochée.

g. Comparaison aux recommandations australiennes de l'ASTH

Le protocole peut être appliqué à l'ensemble des situations d'INR hors cible incluses.

Néanmoins, il est imprécis concernant les INR infra-thérapeutiques, pour lesquels il est conseillé « d'éviter une augmentation excessive des doses », sans plus de précision.
Nous avons considéré pour cela une augmentation de dose maximale de 33%.

h. Comparaison au protocole canadien

Le protocole peut être appliqué à l'ensemble des situations d'INR hors cible incluses (cf chapitre 2.5 Tableau 10)

i. Comparaison de l'efficacité des protocoles :

	HAS	GRANTED	ACCP	ASH	SIGN	ASTH	CMA
Situations auxquelles sont applicables les recommandations (%)	54(56)	96(100)	68(71)	96(100)	54(56)	96(100)	96(100)
Situations de gestion conforme aux recommandations (%)	2(4%)	18(19%)	23(24%)	33(34%)	13(24%)	44(46%)	6(6%)
Efficacité stricte/souple en cas de conformité (%)	50	56/72	65	45/58	31/46	59/64	50/67
Situations où seul le délai n'est pas respecté (%)	43(80)	29(30)	5(7)	27(28)	0	25(26)	63(66)
Efficacité stricte/souple en cas de non-respect du délai et du protocole (%)	54/63	54/59	47/62	53/62	61/68	50/60	54/61

Tableau 25 : Comparaison de l'efficacité des différents protocoles de gestion d'un INR hors cible.

En prenant en compte la précision du protocole, la taille de l'effectif testé et l'efficacité stricte ou souple, les protocoles les plus adaptés semblent être le protocole australien de l'ASTH, le protocole anglais de l'ASH et le protocole du réseau français Granted :
- les trois sont applicables à l'ensemble des situations incluses,
- il y a un nombre conséquent de patients sur lesquels les protocole ont été appliqués,
- les efficacités sont intéressantes : 58% concernant l'ASH, 64% concernant l'ASTH et 72% concernant le protocole Granted.

Si l'effectif testé par le protocole Granted est moins important, le protocole est plus précis.

4. DISCUSSION

Des résultats en accord avec les données de la littérature concernant la prescription actuelle des AVK.

• Il existe une majorité de situations dont l'INR est considéré comme habituellement instable par les médecins (2,6,7,8).
La population est en majorité une population âgée de plus de 75 ans. Le traitement par AVK est un traitement chronique et la fibrillation auriculaire est la 1ère indication de prescription d'AVK (1).
Le fluindione/Previscan® est la molécule la plus largement prescrite, ce qui reflète l'exception française qu'est ce quasi monopole du fluindione par rapport aux autres AVK (3).
La stabilité du traitement par AVK est plus importante en cas de traitement par warfarine/Coumadine®, en comparaison au fluindione/Previscan®(4,11,13). Dans notre étude, nous n'avions pas de différence significative.

• L'étude nous apporte des informations complémentaires sur les habitudes de prescription.

Le support écrit propriété du patient est peu utilisé alors qu'il est recommandé que chaque patient dispose au minimum d'un carnet spécifique au traitement par AVK. Le support écrit est utilisé uniquement en cas de patient suivi à domicile. Dans le cas de patients consultant au cabinet ou vu en EHPAD, le logiciel professionnel tient ce rôle (1,4).

Il aurait été intéressant de savoir à quel moment le support écrit a-t-il été instauré. Est-ce car les INR étaient instables ou d'emblée par habitude du médecin ?
Néanmoins, dans 10% des situations d'INR habituellement instable, aucun support n'est présent alors qu'il semble particulièrement aidant de s'appuyer sur un support dans ce cas là.

• Dans les situations d'INR hors cible, l'instabilité est habituelle dans plus de la moitié des cas et elle l'est surtout pour des patients plus jeunes et quand le traitement est ancien. Mais cette instabilité n'est pas liée à l'autonomie de gestion des traitements du patient.

D'après 2 études de De Witt, un âge supérieur à 70 ans semble être associé à une plus grande stabilité de l'INR (20,21). Ceci s'explique par le fait que notre étude s'intéresse à une population d'INR hors cibles et non pas à la population globale sous AVK.
De même pour la compréhension du traitement par le patient. Il était difficile d'analyser cela à posteriori.

L'autonomie du patient, sans être un facteur de risque, n'est pas un gage de stabilité habituelle du traitement.
De plus, l'autonomie demandée supposait l'autonomie dans la gestion de ses traitements mais il est possible que le médecin ait renseigné le degré d'autonomie globale du patient.

Dans les situations dont l'INR est jugé instable, il y a deux fois plus de personnes ressources présentes. Notre analyse ne permet pas de déterminer la relation de causalité entre ces deux paramètres.

• Quelque soit la procédure pour ramener l'INR dans les objectifs cibles, il demeure dans 30% des cas environ, des cas hors de la cible au premier contrôle, ce qui ne veut pas dire que l'on ne finisse pas par rééquilibrer le patient.

• Notre étude a montré que les délais de contrôle de l'INR demandés varient beaucoup entre médecins, et cela même pour un intervalle peu étendu de valeurs d'INR. Nous n'avons pas exploré cette question mais cela pourrait être intéressant d'évaluer quel délai est le plus adapté en fonction des situations (INR proche ou éloigné de la cible, modification ou non du traitement).
Certaines recommandations sont en faveur d'un contrôle pas trop rapproché, afin de laisser le temps au changement de se faire. Cela va à l'encontre de la recommandation de la HAS qui préconise, quelque soit la valeur de l'INR, un contrôle à 24h.
Toute prise en charge confondue, la moitié des contrôles de l'INR se font la semaine suivante, entre J2 et J7. En cas de modification, le contrôle est demandé plus tôt par rapport aux situations sans modification (53% vs 39% entre J2 et J7)
Aucun contrôle n'est fait après 30 jours (1).

La non-modification du traitement est une option fréquemment choisie (24% des situations), pour des INR ne dépassant pas +/- 0,5 de la cible.
Les raisons sont principalement :
- un état habituellement stable de l'INR, qui laisse supposer au médecin, que sans raison retrouvée, l'INR va se normaliser spontanément (43%),
- une instabilité habituelle de l'INR qui reste raisonnable (30%),
- un INR proche de la cible (13%),
- un contexte expliquant le déséquilibre (13%).

Dans notre étude, 65% des cas sans modification du traitement sont corrigés.

Il faudrait évaluer dans quelle condition et pour quel écart de valeur d'INR une non-modification du traitement pourrait être bénéfique : en cas de stabilité de l'INR ? En cas d'écart +/- 0,5, +/-1 ?

• La recommandation de la HAS est un mauvais critère d'évaluation des pratiques.

Le délai de contrôle des INR supra-thérapeutiques asymptomatiques demandé à J1 est dans la réalité difficile à appliquer (laboratoire fermé, absence du médecin, contrainte pour le patient). Dans notre étude, le délai et le protocole sont respectés dans 5% des cas. Seul le délai n'est pas respecté dans 80% des cas. L'efficacité est de 65%.

Cette mesure est aussi critiquable sur sa rigidité : il n'y a pas de nuance de délai de contrôle que l'INR soit inférieur à 4 ou supérieur à 10 et quelque soit également le contexte clinique.

De plus, contrairement aux autres recommandations, celle-ci ne propose pas de baisse de posologie. Seules la suspension et/ou la prescription de vitamine K sont proposées, ce qui à nouveau peut être trop extrême dans certaines situations, comme un INR faiblement élevé par exemple.

Enfin, elle est incomplète puisque aucune conduite à tenir n'est proposée en cas de sous-dosage.

Ces éléments font envisager l'intérêt de rediscuter cette recommandation.

• Après avoir réalisé l'étendue des recommandations sur la gestion d'un INR hors cible, nous avons fait le choix de comparer certaines d'entre elles aux décisions prises par les médecins.
Comme dit plus haut, le protocole australien de l'ASTH et le protocole français Granted semblent les plus adaptés.
Il serait intéressant, par la réalisation d'une étude de plus grande envergure, de tester l'efficacité d'un nouveau protocole associant les recommandations les plus précises et les mieux évaluées. Cela permettrait de standardiser les prises en charge et peut être d'améliorer leur efficacité.

Forces et faiblesses de notre étude.

Des critiques peuvent être apportées à notre étude :

- notre définition de l'efficacité de la procédure se base uniquement sur la valeur de l'INR de contrôle sachant que l'on sait que c'est la survenue de complications cliniques qui est le critère important pour la santé des patients. Dans notre étude, il n'y a pas de complication clinique liée au déséquilibre de l'INR.

- le point d'échappement de notre travail est l'absence de puissance statistique. Le groupe de pairs souhaitait avant tout réaliser une évaluation des pratiques sur sa propre pratique. La possibilité d'extrapoler les résultats nécessiterait une étude avec une population tirée au sort et plus importante. La difficulté résiderait dans la participation des investigateurs.

- cette étude repose en grande partie sur la bonne foi des médecins y participant car ce sont eux qui m'ont communiqué les résultats des INR de contrôle dans la plupart des cas. Nous restions sur le déclaratif ce qui a pu biaiser la réalité des résultats.

- le taux de réponse de chaque médecin varie. Le 1er groupe de pairs a davantage participé. Cela s'explique certainement par le fait que j'ai participé aux réunions mensuelles durant mon SASPAS, ce qui a pu apporter de la motivation. De plus, la problématique de la gestion des INR déséquilibrés avait été soulevée durant une de ces séances, il y avait donc un intérêt supplémentaire à cette recherche.
Le 2nd groupe a été intégré afin d'augmenter la puissance de l'étude. Je les ai moins fréquenté, ce qui peut expliquer le nombre moins important de réponses.
L'autre explication est probablement les relations professionnelles plus ou moins proches : certains des médecins du 1er groupe ont été mes maîtres de stage durant le SASPAS, ce qui a pu induire une implication plus forte. Il en est de même pour le rôle d'un des médecins, aussi directeur de cette thèse.

- le critère de jugement choisi, la correction de l'INR, a été distingué en une efficacité stricte et une efficacité souple. Cette nuance se retrouve dans plusieurs des recommandations citées, lorsqu'il est proposé de ne pas modifier un traitement en cas d'INR proche de la cible. C'est un argument proposé par plusieurs médecins de l'étude pour justifier la non-modification du traitement.

- comme nous l'avons fait avec la fonction rénale, nous aurions pu évaluer la fonction hépatique, qui si elle est insuffisante, est aussi un critère devant faire rediscuter ce traitement. Afin de mieux évaluer les connaissances des médecins, nous aurions pu les interroger sur les paramètres biologiques à surveiller chez un patient traité par AVK.

Les forces de l'étude résident sur :

- Une réalisation en milieu ambulatoire,
- Une étude prospective,
- Le peu de perte de données. Un seul INR n'a pu être récupéré. Il s'agissait d'un patient perdu de vu suite à un déménagement.

Parmi les nombreuses études ayant pour objectif d'évaluer les différentes options thérapeutiques face à un INR déséquilibré, la plupart sont réalisées au sein de services hospitaliers ou des ACS, et non pas en ambulatoire avec une gestion par le médecin généraliste.

Absence de modification en cas d'INR proche de la cible.

• L'étude prospective de cohorte de Banet traite de la conduite à tenir face à un INR modérément élevé (22).

Ont été inclus, 231 patients traités depuis au moins un mois par warfarine en ambulatoire et présentant de façon isolée un INR élevé asymptomatique compris entre 3,2 et 3,4, pour une cible entre 2 et 3.
Ils ont été répartis par randomisation en 2 groupes :
- un groupe géré par les Primary Care Physicians (PCP), qu'on peut comparer aux médecins généralistes, sans aucune conduite à tenir imposée.
- un groupe géré par les Anticoagulation Service (ACS), dans lequel aucune modification ne devait être faite.

Si il y a davantage d'INR normalisé après la gestion en ACS, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, ni concernant la valeur médiane des INR de contrôle de chaque groupe.

Le seul facteur prédictif de l'évolution de l'INR retrouvé est la modification de la dose d'AVK. Pour les patients dont la posologie n'a pas été modifiée, la baisse de l'INR était 0,4. En cas de baisse de dose de moins de 20%, la baisse de l'INR était de 0,7.
Une équation est proposée pour déterminer l'évolution d'un INR :
Baisse de l'INR = 0,4 + (3,1 x % diminution posologie warfarine)

Les données de cette étude sont en faveur d'une abstention de la modification de posologie en cas d'INR inférieur ou égal à 3,3.
Une nuance est apportée concernant les INR égaux à 3,4 ou pour les patients avec un risque hémorragique important, pour lesquels une diminution très modérée de la posologie (moins de 20%) pourrait être proposée.
Une diminution de la dose de plus de 20% est déconseillée en cas d'INR entre 3,2 et 3,4 car entrainerait des INR de contrôle trop bas avec un risque thrombotique.

• L'étude de Schulman (23) ne retrouve pas de différence significative entre les INR de contrôle à J15 de deux groupes recrutés au sein d'ACS : l'un n'ayant pas eu de

modification de dose, l'autre une augmentation ou diminution de dose, chez des patients habituellement stable. La marge est plus importante puisque sont considérés comme INR proches de la cible de 1 à 4,4.

Place de la vitamine K en cas de surdosage en AVK et risque thrombotique.

• L'étude de Crowther (24) s'est intéressée à l'effet, après le saut d'une prise d'AVK, d'un apport de 1,25mg de vitamine K face à un placebo, aux 7e, 30e et 90e jour, lors d'un INR compris entre 4,5 et 10, sans saignement associé et en ambulatoire. Il n'apparaît pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la survenue d'un événement hémorragique, thromboembolique ou d'un décès. Les INR ne sont pas mentionnés.

• Une autre étude de Crowther (25) a soulevé le problème du risque thrombotique et d'hypocoagulation en cas de traitement par vitamine K.
Cette étude randomisée prospective en double aveugle a constitué deux groupes de patients, suivis en ambulatoire et en milieu hospitalier, traités par warfarine, et ayant des INR compris entre 4,5 et 10. Après avoir suspendu une prise d'AVK, un groupe recevait 1 mg de vitamine K, un groupe un placebo.

Les patients du groupe ayant reçu la vitamine K avaient un INR à J1 et J2 statistiquement plus bas que ceux dans le groupe ayant reçu le placebo.

Durant la période de suivi de 3 mois, moins de patient du groupe ayant reçu la vitamine K ont présenté un épisode de saignement (4% vs 17% ; p=0,050). Les auteurs attribuent cela à de la chance. Si les INR n'ont pas été significativement plus bas dans le groupe ayant reçu de la vitamine K, il est à noté un événement, certes non significatif statistiquement, mais qui pourrait faire discuter le risque thrombotique de la vitamine K : un cas d'infarctus du myocarde à J+3 de la prise de vitamine K. A noter également un cas de phlébite à J22 de la prise de placebo. Les INR le jour de ces événements ne sont pas précisés.

• L'étude de Denas (26) a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la vitamine K orale.
2 mg de vitamine K orale étaient données, associées au saut d'une prise de warfarine, à des patients ayant un INR supérieur ou égal à 5 et inférieur à 10. L'INR était contrôlé 20h plus tard. Etaient étudiés les complications thromboemboliques et hémorragiques, le taux de décroissance de l'INR et une résistance aux AVK.

Sur les 1043 situations incluses, l'INR médian était de 6,64 et diminuait à 2,72.
90% des INR de contrôle étaient inférieur à 4,5.
9% de cas d'INR supérieurs à 4,5.
17% de cas d'INR inférieurs à 2.
En comparant les groupes, «INR>4,5 à J1» et «INR<4,5 à J1», la seule différence statistiquement significative est la valeur de l'INR à J0, plus élevée dans le groupe «INR>4,5 à J1» (INR moyen à 7,72).
En comparant les groupes «INR≥2 à J1 » et « INR<2», le sexe féminin et l'INR initial sont les deux caractéristiques significativement associées à une correction de l'anticoagulation excessive. L'INR à J0 étaient significativement et respectivement plus haut et plus bas par rapport au groupe dont l'INR à J1 était inférieur à 4,5.
Le sexe féminin est un facteur indépendant associé à une correction trop importante de la coagulation.

A J1, l'INR de contrôle était compris dans les valeurs thérapeutiques dans 44% des cas, au dessus du seuil dans 36% et au dessous dans 20% des cas.
Durant les 30 jours de suivi, 6 cas de résistance à la warfarine ont été relevés (soit 0,6%), 1 cas de saignement majeur, 14 cas de saignements mineurs et 6 cas de complications thromboemboliques.
D'après l'étude, près de la moitié des patients était dans les valeurs d'INR thérapeutiques. Néanmoins, ces résultats n'apparaissent nul part dans les résultats.

Place de l'héparinothérapie en cas de sous-dosage en AVK.

• L'étude de Hwang (27) avait comme objectifs d'évaluer les pratiques professionnelles et les risques cliniques dans une situation d'INR bas. Cette étude rétrospective a été menée auprès de 320 patients en ambulatoire suivis par une ACS.

Ont été inclus 546 situations d'INR bas de façon isolée, avec deux INR précédents correctes ou élevés.
18% des situations ont été relayées par une anticoagulation parentérale, elles avaient un INR significativement plus bas que ceux non-relayés (1,5+/-0,3 vs 1,8+/-0,3 ; p<0,0001).
Le délai de correction de l'INR dans le groupe recevant de l'héparine était plus court (6,8+/-5 vs 18,9+/-16 ; p<0,0001) et les contrôles plus fréquents (p=0,097).
Fait surprenant, dans 22% des cas relayés par héparinothérapie, le traitement a été interrompu avant la normalisation de l'INR.
Les facteurs prédictifs d'une héparinothérapie sont : l'importance de la différence entre INR cible et INR contrôlé (p<0,0001), et un haut risque thromboembolique selon le score de CHADS2 (p=0,0034).
Au contraire, l'âge élevé et une indication de traitement pour une FA diminuent significativement la probabilité de recevoir un traitement complémentaire par héparine. (respectivement p=0,0118 et p=0,0495)

Dans les 2 groupes, les évènements indésirables ont été rares, sans différence significative.

• L'étude rétrospective de Clark (28) a été menée auprès de patients suivis par des cliniques de l'anticoagulation, traités par warfarine, inclus de janvier 1998 à décembre 2005, et ayant un INR inférieur de 0,5 ou plus à leur INR thérapeutique.
Un groupe de patients ayant un INR dans la fourchette thérapeutique a été recruté.
Durant 90 jours, ont été relevé les évènements thromboemboliques et le délai entre l'INR ayant fait l'objet de l'inclusion dans l'étude et la survenue de l'événement.
Le nombre de cas de complications thromboembolique et hémorragiques était bas dans les deux groupes, sans différence statistique significative.
65% des patients ayant un INR bas ont reçu une dose de charge de 25 à 100% de la dose quotidienne de warfarine pendant 1 à 2 jours. La dose hebdomadaire moyenne de warfarine a été augmentée de 7%.
D'après les résultats de cette étude, on peut supposer que le risque thromboembolique dans les 3 mois, en cas d'INR bas, de façon isolée, est faible et que augmenter la posologie de warfarine en association à un monitorage plus rapproché de l'INR pour s'assurer d'un retour rapide dans les bonnes valeurs est une prise en charge efficace. Cette situation ne devrait pas entrainer un relais par héparinothérapie. Ces résultats ne sont pas applicables à toutes les situations en ambulatoire, car dans cette étude, les patients étaient très bien suivis, ce qui a pu diminuer l'incidence d'évènements indésirables.

• Une revue de la littérature existante sur la conduite à tenir face à un INR bas dans un contexte de fibrillation auriculaire a été réalisée par la revue Pharmacotherapy au sein de la base de données Medline de 1966 à 2011(29).
Les données relevées auprès des recommandations et des essais cliniques ne sont pas en faveur d'une héparinothérapie en cas d'INR bas chez un patient en cours d'instauration de traitement AVK pour une fibrillation.

L'exception française de la prescription de fluindione.

• La warfarine est très majoritairement utilisée dans le monde car référence dans les essais cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance des AVK. L'evidence based-medecine devrait donc inciter les médecins français à prescrire cette molécule.

D'après la méta-analyse publiée par la revue CHEST en 2006, le temps passé en zone thérapeutique ne varierait pas, que le patient soit traité par warfarine ou acénocoumarol, mais serait significativement plus important pour les patients traités par un autre anticoagulant (30).
Néanmoins, cette méta-analyse est critiquable.
Les autres anticoagulants ne sont pas précisés.
Il y a des biais de sélection : seulement 2 des 67 études sont basées sur la population et les participants à l'étude sont probablement initialement des patients mieux contrôlés que ceux qui n'y participent pas. De plus, l'étude s'est intéressée à l'influence du suivi dans le contrôle de ces traitements, mais pas aux autres facteurs liés aux patients tels que l'âge du patient, ses comorbidités, les interactions médicamenteuses.

• Le changement du Previscan® par la Coumadine® n'est pas clairement recommandé, mais peut s'envisager dans certaines situations (patients mal équilibrés, traitement de faible posologie chez le sujet âgé plus facile à manier avec les formes galéniques disponibles de la warfarine).

Une étude française (31) a ainsi été réalisée dans un service de gériatrie auprès de patients hospitalisés traités par Previscan®. Il apparaît que la stabilité thérapeutique, après relais par de la Coumadine® est plus importante. On peut supposer que ce relais thérapeutique a été facilité, car réalisé auprès de patients hospitalisés avec une surveillance de l'INR probablement plus étroite qu'en ambulatoire. Si il existe un autre biais de sélection, l'âge des patients, sachant que la population âgée est plus à risque d'être traitée par AVK, cette étude présente tout de même un intérêt.

Pour effectuer ce relais, un nomogramme proposé en 2011 a été utilisé (32). Ce nomogramme est le fruit d'une étude prospective réalisée sur plusieurs années au sein d'une unité gériatrique d'un hôpital parisien auprès de patients âgés de plus de 70 ans (Tableau 26) dont l'objectif était de proposer un outil de substitution entre ces deux molécules.

Nomogramme de concordance de doses entre warfarine (Coumadine® comprimés à 2 mg bisécables) et fluindione (Préviscan® comprimés à 20 mg quadrisécables).

Dose quotidienne de Préviscan® en mg		Dose quotidienne de Coumadine® en mg	
Alternance sur 3 jours	5–0–0	Alternance sur 2 jours	1–2
Alternance sur 2 jours	5–0	Tous les jours	2
Tous les jours Alternance sur 2 jours	5 5–10	Alternance sur 2 jours	2–3
Tous les jours	10	Tous les jours	3
Alternance sur 2 jours	10–15	Alternance sur 2 jours	3–4
Tous les jours	15	Tous les jours	4
Alternance sur 2 jours Tous les jours	15–20 20	Alternance sur 2 jours	4–5
Alternance sur 2 jours	20–25	Tous les jours	5
Tous les jours Alternance sur 2 jours	25 25–30	Alternance sur 2 jours	5–6
Tous les jours	30	Tous les jours	6
Alternance sur 2 jours	30–35	Alternance sur 2 jours	6–7
Tous les jours	35	Tous les jours	7
Alternance sur 2 jours Tous les jours	35–40 40	Alternance sur 2 jours	7–8

Tableau 26 : Nomogramme pour un relais fluindione/warfarine.

Ce nomogramme reste à valider avec la réalisation d'études complémentaires, en particulier en ambulatoire, et sur un panel de patients d'âge plus étendu, mais cela semble marquer un tournant dans les habitudes de prescriptions des médecins français.

De nouvelles recommandations.

• La revue Journal of Thrombosis and Thrombolysis a publié en janvier 2016 un guide de gestion d'un traitement par warfarine dans la prise en charge de la thrombose veineuse, basé sur les recommandations existantes et sur des consensus d'experts (33).

Le protocole est le suivant :

- En cas d'INR inférieur au seuil thérapeutique, à l'exception des 30 premiers jours de traitement, en cas d'INR habituellement stable et correcte, le risque d'événement thromboembolique ne justifie pas un relais par héparinothérapie. Les facteurs à prendre en compte dans ce contexte sont par exemple, la valeur de l'INR précédent, l'observance du patient, le délai depuis la pathologie thromboembolique et l'existence d'une néoplasie. Il ne semble pas nécessaire d'augmenter la posologie en AVK.

- INR habituellement stable, +/-0,3 du seuil, isolé : ne pas modifier et contrôler entre J7 et J14.
Ne pas modifier en cas d'INR très modérément perturbé sans cause évidente afin d'éviter une déstabilisation. Contrôler fréquemment l'INR afin de s'assurer d'un retour de l'INR en zone thérapeutique.

- plusieurs INR successifs hors des seuils thérapeutiques : +/- 5 à 20% de la dose hebdomadaire.

- INR élevé sans saignement associé : suspendre le traitement jusqu'à ce que l'INR se rapproche de l'objectif biologique fixé.

- 10>INR >4,5 : 1,25-2,5mg de vitamine K orale ne semble pas diminuer le risque de saignement majeur mais permet un retour plus rapide de l'INR par rapport à la

suspension seule de la prise de warfarine chez les patients à haut risque hémorragique ou chez qui leur histoire médical laisse supposer une baisse retardée de l'INR.

- INR>10 : 2,5mg de vitamine K orale.

- Délai de contrôle en fonction de la valeur de l'INR :
1) INR compris entre 3,1 et 3,9 ou 1,6 et 1,9, contrôle à J+14.
2) INR≥4 ou ≤1,5 : contrôle à J+7.
3) INR >5, contrôle à J+3.
4) traitement par vitamine K, contrôle le lendemain J1.

Les délais de contrôle de 7 à 14 jours seraient nécessaires pour laisser le temps à l'équilibre de s'installer et éviter des modifications répétées du traitement.

• L'actualisation des 9e recommandations de l'ACCP (8) relative à la prise en charge de la pathologie thromboembolique publiée en 2016 (34) préconise en priorité les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) si la situation le permet.

Intérêt des ACS et de l'auto-mesure dans la surveillance d'un traitement par AVK.

On peut s'interroger sur l'intérêt éventuel des cliniques de l'anticoagulation, développées dans de nombreux pays, et des appareils d'auto-mesure de l'INR, pouvant permettre de mieux encadrer les patients, de soulager les médecins traitants et de renforcer l'autonomie pour les patients qui en sont capables.

• L'étude de Wilson (35) avait comme objectif de comparer la qualité de gestion d'un traitement par warfarine de 221 patients par leur médecin généraliste ou par des ACS, après randomisation. Après un suivi de 3 mois, était évaluée la qualité de gestion traitement, représentée par le temps passé par l'INR dans l'objectif thérapeutique.
Le traitement était statistiquement mieux géré par les ACS par rapport aux médecins généralistes (respectivement 82% et 76% des INR dans la fourchette thérapeutique) mais sans différence significative dans la survenue de complications hémorragiques ou thromboemboliques.
Il existe une différence statistique concernant la proportion d'INR à risque (inférieur à 1,5 ou supérieur à 5) : 30% dans le groupe gérés par les ACS, 40% dans le groupe géré par les médecins généralistes.
Enfin, davantage de contrôle de l'INR ont été réalisés auprès des patients gérés par les médecins généralistes par rapport aux patients suivis par les cliniques.

Si notre étude n'a pas permis de mettre en évidence l'intérêt de l'éducation pour la stabilité du traitement AVK, elle a souligné que l'autonomie des patients est insuffisante dans 60% des cas d'INR hors cible. Peut être que ces patients devraient bénéficier d'une approche spécifique de type ACS.

• D'après une étude publiée par le BJH (36), et citée dans l'argumentaire de la HAS, l'éducation du patient, si elle est présente, apporte une plus grande stabilité de l'INR, la différence étant encore plus marquée si elle est associée à une auto-surveillance.
Deux critiques sont toutefois à apporter :
- il existe un biais de sélection : les critères d'exclusion sont nombreux, il y a 50% de refus de participation et la population étudiée est peu représentative de la population à laquelle s'adresse la recommandation de l'HAS.

- il existe un biais par l'intervention du laboratoire pharmaceutique Roche qui dispense les cours dispensés et vend le matériel d'auto-mesure, sachant que l'étude est menée en Grande Bretagne où l'auto-surveillance existe et la prescription d'appareil de mesure un enjeu financier.

• L'auto-mesure en France n'est pas indiquée pour la population adulte contrairement à beaucoup d'autres pays (Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni, Allemagne,..).
Un rapport sur l'évaluation de l'auto-surveillance en France en vu du remboursement d'appareils d'auto-mesure, a été publié par l'HAS en 2008 (37).
Plusieurs données ressortent de ce rapport.
L'utilisation d'appareils d'auto-mesure améliore l'efficacité de la surveillance dans le cadre d'une auto-surveillance (amélioration significative du temps passé dans la zone thérapeutique et diminution significative des complications). Cela implique néanmoins une utilisation similaire aux conditions des études : éducation du patient, structures adaptées à la formation et au suivi des patients (les ACS) et tests hebdomadaires.
La HAS ne recommande pas l'utilisation d'appareil d'auto-mesure par les patients traités par AVK et avance pour cela plusieurs arguments :
- pas de problématique d'accès aux laboratoires en France comme ça peut l'être dans d'autres pays disposant d'appareils d'auto-mesure.
- l'utilisation d'appareils d'auto-mesure nécessite une prise en charge globale par des cliniques de l'anticoagulant, non développées en France.
- la nécessité afin d'apporter un bénéfice significatif que les patients soient correctement éduqués, ce qui fait encore défaut en France.
L'objectif premier reste donc l'éducation thérapeutique.

Malgré le non-remboursement de ces appareils d'auto-mesure qui coutent environ 700€, des formations sont proposés pour les patients désireux d'en utiliser, en particulier par le réseau GRANTED (38).

5. CONCLUSION

Nous pensons que notre étude peut être une première étape dans l'analyse du comportement des médecins face à un INR déséquilibré. Si elle a permis de mettre en évidence certaines caractéristiques dans les habitudes de prescription d'un groupe de médecins, on pourrait imaginer la construction d'une étude à plus grande échelle, avec un recueil plus important afin de comparer et compléter les résultats obtenus. Les médecins seraient sélectionnés par randomisation, sur un territoire plus étendu et plus diversifié, afin d'être le plus représentatif possible de la population des médecins généralistes en France.

La revue non exhaustive des recommandations traitant de la gestion des INR hors cibles nous a permis de mettre en évidence l'absence d'uniformité à l'échelle internationale, et parfois nationale.
Avoir comparé ces recommandations a également mis le doigt sur des lacunes comme l'absence fréquente de conduite à tenir en cas d'INR infra-thérapeutique, ou des imprécisions dans les protocoles.

Dans le but d'améliorer le contrôle d'un traitement par AVK et ainsi réduire la morbi-mortalité, il serait intéressant de standardiser les options thérapeutiques possibles, en prenant en compte des protocoles déjà existants ayant démontré une efficacité significative par exemple, et de tester un nouveau protocole issu de ce travail à une plus grande échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Rapport. Bon usage des médicaments antivitamine K. 2012 juill. (Page consultée le 8 septembre 2016) [en ligne]

   http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0

2. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008 avr.

3. ANSM. Rapport. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014 Avr. (Page consultée le 25 mai 2016) [en ligne]

   http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK/(offset)/0

4. Prescrire rédaction. Mieux utiliser les antivitamines K. Rev Prescrire. 2013;33(353):195-202.

5. Moreau C, Siguret V, Loriot MA. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. Rev Med Interne. 2010;31:361-8.

6. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B and the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. BMJ. 2000;320:1036.

7. Afssaps. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. 2007 Déc. Non publiée. (Page consultée le 22 juin 2016) [en ligne]

   http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf

8. DREES. ENEIS : Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins. Etudes et Résultats. 2005 Mai;(398).

9. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 1 févr 2012;141(2_suppl):e44S - e88S.

10. Haute Autorité de Santé. Etat des lieux - Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013.

11. Haute Autorité de Santé. Guide pratique d'élaboration. Protocoles pluriprofessionnels des soins de premiers recours. Exemple gestion quotidienne des AVK. 2011 Nov.

12. Granted Réseau ville-hopital de la maladie thromboembolique veineuse-secteur de Grenoble. Algorithme/Ajustement posologique des AVK (hors période d'induction thérapeutique)(page consultée le 02/03/2016) [en ligne]

http://granted.ujf-grenoble.fr/referentiels/T20_AlgorithmeajustINR.pdf

13. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L et al. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. Geriatr Psychol Neuropsychiatr. 2013;11(2):117-43. doi:10.1684/pnv.2013.0407

14. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Antithrombotic and thrombolytic therapy 8th ed: ACCP guidelines.Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. CHEST 2008 Jun;133(6):160S-198S.

15. www.hematology.org. (page consultée le 01/04/2015). Quick-references guides. (en ligne)

http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/

16. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol. 2011;154(3):311-24.

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. "SIGN 129 Antithrombotics: Indications and Management," 2012, 21–22.SIGN129.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2015]. Disponible sur: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN129.pdf

18. Tran HA, Chunlal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reverseal. Med J Australia. 2013 Mar 4;198(4):1-7.

19. BCGuidelines.ca. Warfarin therapy management. 2015 Apr 1. (page consultée le 01/04/2015)(en ligne)

http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/warfarinmgmt_2015_full.pdf

20. Witt DM, Delate T, Clark NP et al. Twelve-months outcome and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. J Thromb Haemost. 2010;84:744-9.

21. Witt DM, Delate T, Clark NP, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood. 2009;1145:952-6.

22. Banet GA, Waterman AD, Milligan PE, Gatchel SK, Gage BF. Warfarin Dose Reduction vs Watchful Waiting for Mild Elevations in the International Normalized Ratio. Chest. 2003 Feb;123(2):499–503. doi:10.1378/chest.123.2.499.

23. Schulman S, Melinyshyn A, Ennis D, Rudd-Scott L. Single-dose adjustment versus no adjustment of warfarin in stably anticoagulated patients with an occasional international normalized ratio (IRN) out of range. Thromb Res. 2009;125(2010):393-7.

24. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin : a randomize trial. Ann Intern Med. 2009 Mar 3;150(5):293-300.

25. Crowther MA, Julian J, McCarthy D et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K : a randomized controlled trial. Lancet. 2000 Nov 4;356:1551-53.

26. Denas G, Marzot F, Offelli P et al. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. J Thromb Thrombolys. 2009 Apr;27(3):340-7.

27. Hwang JM, Taylor TN, Sharma KP, Clemente JL, Garwood CL. Bridging for an isolated subtherapeutic INR :an evaluation of clinical practice patterns, outcomes, and costs from an anticoagulation clinic. J Thromb Thrombolys. Jan 2012;33(1):28-37.

28. Clark NP, Witt DM, Delate T, Trapp M et al. Thromboembolic consequences of subtherapeutic anticoagulation in patients stabilized on warfarin therapy : the low INR study. PHARMACOTHERAPY. 2008;28(8):960-7.

29. Garwood CL, Hwang JM, Moser LR. Striking a balance between the risks and the benefits of anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation : clinical updates and remaining controversies. Parmacotherapy. 2011 Dec;31(12):1208-20.

30. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control. A systematic review and metaregression. Chest. 2006 May;129(5):1155-66.

31. Peyro Saint Paule L, Martin J, Moslemi I, Le Hello C, Le Querrec A. Remplacement de la fluindione par la warfarine chez le sujet âgé. La Presse Med. Fev 2014;43(2):221-3.

32. Pautas E, Peyron I, Gouin-Thibault I et al. Nomogramme d'équivalence entre les posologies de fluindione (Previscan®) et de warfarine (Coumadine®) pour des patients de 70 ans et plus. Rev Med Int. Jan 2015;36(1):7-9.

33. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolys. 2016 Jan 16;41(1):187-205.

34. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guidelines and expert panel report. CHEST. 2016 Feb;149(2).

35. Wilson S J-A, Wells PS, Kovacs MJ et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family phisicians : a randomized controlled trials. Can Med Assoc J. 2003 Aug 19;169(4):293-8.

36. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. Brit J Haematol. 2004 May 26;126:557-564.

37. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK en vu de la prise den charge par l'Assurance Maladie des dispositifs d'appareils d'automesure de l'INR. 2008 Oct.

38. Granted Réseau ville-hopital de la maladie thromboembolique veineuse-secteur de Grenoble. Education à l'utilisation des appareils d'automesure de l'INR. Page consultée le 19/03/2016) [en ligne]

http://granted.ujf-grenoble.fr/referentiels/E02education_automesure_INRV2.pdf

ANNEXES

Annexe A : Carnet de suivi du patient traité par AVK proposé par l'ANSM (1).

Vous et **votre traitement anticoagulant par AVK** (antivitamine K)

Carnet d'information et de suivi du traitement

Février 2013

Nom :

Prénom :

Adresse :

Tél :

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact (cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :

› **Nom de l'AVK prescrit :**

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...) qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.

› **Indication thérapeutique :**

› **Durée prévisible du traitement :**

Votre INR cible est de :

Il peut varier de : ... à ...

Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **anticoagulant.**

Les médicaments AVK utilisés en France sont la Coumadine® (warfarine), le Préviscan® (fluindione), le Sintrom® ou le Minisintrom® (acénocoumarol). Ces médicaments « fluidifient » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

Ce carnet est destiné à :

› rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),

› répondre à des questions pratiques :

- mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
- comment le prendre,
- quels sont les risques,
- les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
- ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

Cette opération de prévention est réalisée par l'**ANSM**, la **FFC** et le **Cespharm**, en partenariat avec **Bristol-Myers Squibb**, **Novartis Pharma SAS**, et **Merck Serono.**

MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

Comment commencer votre traitement par AVK ?

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.
Cet examen est indispensable.

En début de traitement, des contrôles sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur basse et valeur haute) qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé → hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé → thrombose) et parfois de récidive de la maladie.

Une fois l'INR cible atteint, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois.** Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin parce que l'AVK est généralement pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :
- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.

Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.

En cas d'oubli, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise.
Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

Toute modification de dose doit être décidée par un médecin, si possible celui qui suit votre traitement, et **jamais de votre propre initiative.**

En déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine et replacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- **INR supérieur à la valeur haute** fixée par votre médecin traitant
- **Apparition d'un saignement,** même s'il semble mineur :
  - saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
  - présence de sang dans les urines,
  - règles anormalement abondantes,
  - apparition de « bleus » (hématomes),
  - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
  - vomissements ou crachats sanglants,
  - saignement qui ne s'arrête pas.
- **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**
  - fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
  - pâleur inhabituelle,
  - mal de tête ne cédant pas au traitement,
  - malaise inexpliqué.

Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

Cas particulier : la grossesse

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse.** Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée après INR (si nécessaire)

CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**

2. **Ne prenez jamais un autre médicament,** même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances,** y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine…), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.

3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :

www.ansm.sante.fr
ou
www.automesure.com

LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**

2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.

3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure…).

4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**

5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.

6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.

7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

Annexe B : Questionnaire à remplir par le médecin généraliste lors de la gestion d'un INR hors cible asymptomatique.

Suivi biologique des patients sous anti-coagulants

Recueil pour 10 patients traités par AVK dont l'INR ne rentre pas dans la cible.

*Obligatoire

1. **Médecin** *
   initiales

   _____

2. **Patient** *
   Prénom + 1ère lettre du nom (afin de retrouver facilement la fiche et de remplir les valeurs de contrôle de l'INR après modification ou non)

   _____

3. **Sexe** *
   Une seule réponse possible.

   ◯ Femme
   ◯ Homme

4. **Age** *

   _____

5. **Indication(s) du ttt par AVK** *
   Plusieurs réponses possibles.

   ☐ FA
   ☐ TVP
   ☐ EP
   ☐ Prothèse valvulaire
   ☐ Valvulopathie mitrale
   ☐ IDM
   ☐ Autre : _____

6. **Traitement par AVK** *
   Plusieurs réponses possibles.

   ☐ De courte durée (moins de 6 mois)
   ☐ De longue durée (plus de 6 mois)

7. **Valeur cible** *
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] 2-3
- [ ] Autre : _____

8. **Molécule** *
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Previscan
- [ ] Coumadine
- [ ] Sintrom
- [ ] Mini-Sintrom
- [ ] Autre : _____

9. **AVK depuis** *
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Moins d'un an
- [ ] Plus d'un an
- [ ] Je ne sais pas

10. **Traitement depuis**

_____
Exemple : 15 décembre 2012

11. **Posologie avant dernier INR** *
unité en comprimé

_____

12. **Date du prélèvement** *

_____
Exemple : 15 décembre 2012

13. **Résultat d'INR** *

_____

14. **Modification proposée?** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

15. **Mode de gestion :** *
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Téléphone
- [ ] Consultation
- [ ] Personne ressource
- [ ] Rien
- [ ] Autre : _____

16. **Si oui, nouvelle posologie**
unité en comprimé

_____

17. **Si oui, autre modification**
saut d'une prise par exemple

_____

18. **Si oui, date de la modification**

_____
Exemple : 15 décembre 2012

19. **Date du prochain contrôle INR** *

_____
Exemple : 15 décembre 2012

20. **Quels sont les critères utilisés pour justifier l'attitude thérapeutique ?** *

_____

_____

_____

_____

_____

21. **Utilisation d'un outil de suivi** *
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Carnet de suivi AVK
- [ ] Carnet de santé
- [ ] Logiciel professionnel
- [ ] Non
- [ ] Autre : _____

22. **INR habituellement** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Stable
- ◯ Instable

23. **Dosage de la fonction rénale**

_____
Exemple : 15 décembre 2012

24. **Valeur fonction rénale**
MDRD

_____

25. **Evaluation des connaissances du patient sur son ttt** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

26. **Patient autonome** *
Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	
pas autonome du tout	◯	◯	◯	◯	◯	totalement autonome

27. **Existence d'une personne ressource** *
Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

28. **Qualité de la personne ressource**
Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Conjoint
- ☐ Enfant
- ☐ IDE
- ☐ Autre : _____

SERMENT MEDICAL

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 moeurs.

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.

RESUME

Gestion des INR hors cibles asymptomatiques de patients sous AVK par le médecin généraliste en ambulatoire : Analyse des pratiques professionnelles au sein de deux groupes de pairs.

Introduction : Les AVK représentent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes telles que les maladies thromboemboliques et la fibrillation auriculaire. Il existe de nombreuses recommandations sur la gestion d'un INR hors cible, pouvant être à l'origine de complications hémorragique ou thrombotique. Les accidents hémorragiques sous AVK sont au 1er rang des accidents iatrogènes. Le but de cette étude est d'étudier les pratiques professionnelles des médecins généralistes en ambulatoire face à un INR hors cible asymptomatique, d'évaluer leur efficacité et de les comparer aux recommandations citées. *Matériels et méthodes :* Il s'agit d'une étude prospective portant sur 18 médecins faisant partis de 2 groupes de pairs de la région bordelaise. Un questionnaire devait être rempli lors de la gestion de l'INR hors cible, avec des renseignements relatifs au patient, aux conditions thérapeutiques et aux décisions prises par le médecin. L'INR de contrôle était ensuite récupéré. *Résultats :* Il n'y avait pas de différence de stabilité de l'INR en fonction de la molécule AVK prescrite, ni en fonction de l'autonomie du patient, des outils de suivi à disposition ou de l'existence ou non d'une personne ressource. Les INR habituellement instables sont significativement plus fréquents avant l'âge de 75ans. Plus de la moitié des INR sont habituellement instables (57%). 61% des INR sont corrigés, quelque soit la décision du médecin. Les délais de contrôle de l'INR varient : 5% à J1, 50% entre J2 et J7, aucun après J30. Les protocoles de l'ASTH et du réseau Granted semblent les mieux adaptés et les plus efficaces dans la gestion d'INR hors cible. *Discussion :* La recommandation de la HAS est incomplète et inadapté en ambulatoire concernant le délai de contrôle exigé. La non-modification du traitement démontre une efficacité dans certaines conditions. Les recommandations de l'ASH, de l'ASTH et du réseau français Granted semblent adaptées. Il serait intéressant d'évaluer leur efficacité à plus grande échelle avec des critères de jugement cliniques.