



**HAL**  
open science

# Enquête sur la qualité du suivi ambulatoire des anticoagulants oraux chez les patients de plus de 75 ans

Alexandra Monti

► **To cite this version:**

Alexandra Monti. Enquête sur la qualité du suivi ambulatoire des anticoagulants oraux chez les patients de plus de 75 ans. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01472389

**HAL Id: dumas-01472389**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01472389v1>**

Submitted on 20 Feb 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 194

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Enquête sur la qualité du suivi ambulatoire des anticoagulants  
oraux chez les patients de plus de 75 ans

Présentée et soutenue publiquement  
le 29 octobre 2012

Par

***Alexandra MONTI***

Née le 29 août 1984 à Châtenay-Malabry (92)

Dirigée par M. Le Docteur Éric Pautas

Jury :

M. Le Professeur Olivier Hanon ..... Président

M. Le Professeur François Piette

M. Le Professeur Jacques Boddaert



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

---

## **RÉSUMÉ en français**

Le suivi d'un traitement par antivitamine K (AVK) est majoritairement assuré en France par le médecin généraliste qui a pour rôle de prévenir le risque iatrogène inhérent à ce traitement. Les AVK, d'indication fréquente chez les patients âgés, sont associés à un risque hémorragique qui augmente avec l'âge, notamment en cas de surdosage. Nous avons réalisé une enquête téléphonique, à l'aide d'un cas clinique, auprès de 170 médecins généralistes du Val-de-Marne, afin d'évaluer la connaissance des recommandations françaises de gestion d'un traitement par AVK dans les situations à risque hémorragique (HAS 2008). La connaissance globale des interrogés s'est avérée moyenne, avec principalement une mauvaise connaissance de la gestion d'un surdosage ou de la gestion d'un traumatisme crânien sous traitement. La connaissance des co-prescriptions à risque était en revanche de bonne qualité. Quelques pistes d'amélioration de la gestion ambulatoire d'un traitement par AVK ont été proposées : diffusion des recommandations professionnelles via les groupes d'échanges de pratique, développement de logiciels d'aide à l'équilibration du traitement éventuellement complétés par une auto-mesure de l'INR. Parallèlement à une amélioration des connaissances et des pratiques des médecins, le développement de structures d'éducation thérapeutique du patient et de l'aidant paraît aussi souhaitable.

---

## **TITRE en anglais**

Evaluation of the quality of the management of a treatment with vitamin K antagonist in elderly outpatients.

---

## **DISCIPLINE – SPÉCIALITÉ DOCTORALE**

Médecine Générale

---

## **MOTS-CLÉS**

Anticoagulants oraux, antivitamine K, personnes âgées, surdosage, ambulatoire, évaluation des pratiques professionnelles.

---

## **INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE**

UFR Paris V, Université Paris-Descartes

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur Hanon

Monsieur, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury, je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pautas

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Vos conseils et votre disponibilité m'ont été précieux pour aboutir à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude pour votre aide et votre sympathie.

A Messieurs les Professeurs Piette et Boddaert

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Je tiens également à remercier l'ensemble des médecins qui m'ont permis de forger mon expérience clinique tout au long de mon parcours. Je remercie notamment Dominique Varin qui m'a permis de définir le médecin que je souhaitais devenir, dans une période de doutes.

Je remercie aussi l'ensemble des médecins qui ont eu la gentillesse de répondre à mes sollicitations répétées, malgré leurs contraintes diverses, et notamment Martin Buisson, qui m'a aidé dans la réalisation du questionnaire dans le cadre d'une collaboration fort enrichissante.

Je remercie enfin ceux qui m'ont aidé dans ma rédaction, par leurs conseils ou leur relecture.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>6</b>
<b>I. GENERALITES .....</b>	<b>7</b>
1. INDICATIONS DES AVK .....	7
2. ÉQUILIBRATION DU TRAITEMENT : DONNEES PHARMACOLOGIQUES .....	8
2.1. Facteurs d'instabilité .....	8
2.2. Facteurs de stabilité .....	13
2.3. Critères de choix de l'AVK et de sa dose chez les patients âgés .....	13
3. SUIVI D'UN TRAITEMENT PAR AVK .....	14
3.1. Outil de surveillance : International Normalized Ratio (INR) .....	14
3.2. Données actuelles sur la qualité du suivi et les connaissances des médecins .....	15
4. GESTION DES HEMORRAGIES SOUS AVK ET DES SURDOSAGES .....	17
4.1. Accidents hémorragiques sous AVK .....	17
4.2. Gestion des surdosages en AVK .....	23
<b>II. ENQUETE SUR LA QUALITE DE SUIVI AMBULATOIRE DES ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS .....</b>	<b>26</b>
1. METHODES .....	26
1.1. Élaboration du questionnaire .....	26
1.2. Élaboration de l'échantillon des médecins .....	29
1.3. Réalisation pratique de l'enquête .....	30
1.4. Analyse des données .....	31
2. RESULTATS .....	33
2.1. Caractéristiques des médecins « répondeurs » et « non-répondeurs » .....	33
2.2. Analyse descriptive des réponses au questionnaire .....	35
2.3. Relation qualité des réponses / caractéristiques des médecins .....	39
3. DISCUSSION .....	41
3.1. Qualité du suivi ambulatoire des patients de plus de 75 ans sous AVK dans notre enquête .....	41
3.2. Pertinence des recommandations françaises de gestion d'un surdosage asymptomatique en population gériatrique .....	42
3.3. Facteurs explicatifs des connaissances et pratiques .....	44
3.4. Outils d'amélioration de la qualité du suivi ambulatoire chez les patients âgés .....	46
3.5. De nouvelles perspectives liées aux nouveaux anticoagulants ? .....	50
<b>III. CONCLUSION .....</b>	<b>52</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>54</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AAP : Antiagrégants plaquettaires  
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
AVK : Antivitamine K  
CAC : Clinique des anticoagulants  
EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
FA : Fibrillation atriale  
FMC : Formation médicale continue  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HBPM et HNF : Héparine de bas poids moléculaire et Héparine non fractionnée  
HIC : Hémorragie intracérébrale  
HTA : Hypertension artérielle  
HR : « Hazards Ratio »  
IDF : Ile-de-France  
INR : « International Normalized Ratio »  
MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique  
OR : « Odds Ratio »  
PAS, PAD, PAM : Pression artérielle systolique, diastolique, moyenne  
TC : Traumatisme crânien  
TP : Taux de prothrombine  
TTR : « Time in therapeutic range » ou temps passé en zone thérapeutique (INR cible)  
VKORC1 : Vitamine K époxyde réductase complexe 1

# Introduction générale

Les antivitamines K (AVK) étaient prescrits en France à 900000 patients en 2007 (versus 500000 en 1998), soit près de 1 % de la population française (Affssaps 2008). Ils étaient par ailleurs responsables de 22,4% des hospitalisations pour événement indésirable grave lié au médicament en 2009, dont 12,3% pour complication hémorragique (Enquête *ENEIS* 2009, Enquête *EMIR* 2007). Parmi ces événements indésirables graves, 51% étaient considérés comme évitables et 71% concernaient des patients de 65 ans ou plus (*ENEIS* 2009). On estime le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK entre 5000 et 6000 par an pour la France (Ansm 2012). Dans une enquête française de 2003, les médecins généralistes étaient les principaux prescripteurs d'AVK (73,6% des prescriptions contre 18,7% pour les cardiologues) et leurs patients sous AVK avaient un âge moyen de 67,3 ans (9 - 96 ans) (Affssaps 2004[1]).

L'équilibration du traitement par AVK est un exercice difficile du fait de la marge thérapeutique étroite de ces médicaments. Un sous-dosage augmente le risque de récurrence d'un événement thrombo-embolique tandis qu'un surdosage majore le risque hémorragique. Cet équilibre est plus complexe dans la population des sujets âgés du fait de leur fragilité, inhérente à leur polypathologie et à la polymédication qui en découle (Pautas 2008). Une surveillance biologique optimale par la mesure de l'INR, adaptée aux événements intercurrents pouvant le déséquilibrer, permet de maintenir le patient dans sa zone cible et de limiter la iatrogénie (HAS 2008). Le médecin prescripteur ainsi que son patient sont les deux protagonistes nécessaires à la bonne adaptation du traitement.

Dans ce travail, nous avons voulu étudier l'impact du facteur « médecin » sur la qualité de gestion ambulatoire d'un traitement par AVK à partir d'une enquête téléphonique auprès de 170 médecins généralistes. Nous n'étudierons pas le facteur « patient » qui a déjà fait l'objet d'une thèse récente (Bruggeman-Naline 2011). L'objectif était d'évaluer la connaissance et l'application par les médecins des recommandations de suivi des traitements par AVK au long cours, principalement pour ce qui concerne la prévention des accidents hémorragiques abordée dans les recommandations françaises de 2008 (HAS 2008). Seront aussi discutés les outils d'amélioration des pratiques professionnelles sur ce sujet.

# I. Généralités

## 1. Indications des AVK

Les indications de traitement par AVK sont nombreuses (Vidal 2012) : cardiopathies emboligènes, largement dominées par la fibrillation auriculaire (FA), certaines valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires ; infarctus du myocarde compliqué en relais de l'héparine (prévention des complications thromboemboliques en cas de thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...), ou prévention de la récurrence d'infarctus en cas d'intolérance à l'aspirine ; prévention secondaire des thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire en relais de l'héparine ; prévention primaire de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) en chirurgie de hanche (peu utilisée en France) ou en prévention des thromboses sur cathéter (indication désuète).

Les deux principales indications sont la FA et la MVTE : respectivement 39% et 40% des indications (23% de thrombose veineuse profonde et 17% d'embolie pulmonaire), chiffres qui sous-estiment le nombre de patients sous AVK pour FA et surestiment la part des patients traités pour MVTE puisqu'ils sont issus d'une enquête concernant des patients admis aux urgences pour surdosage ou hémorragie dans un contexte de relais par anticoagulant parentéral (âge moyen 70 ans) (Sié 2002). Ces deux indications sont fréquentes chez les sujets âgés du fait de l'augmentation de l'incidence de la FA et de la MVTE avec l'âge (Ansell 2008).

Pour la FA, l'indication des AVK est quasiment toujours licite dès lors que l'on s'intéresse à des patients de plus de 75 ans (Camm 2010). En prévention primaire, traiter par AVK pendant 1 an 1000 patients de tous âges en FA permet d'éviter 25 accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Aguilar 2005). Dans une population de patients ambulatoires d'âge moyen 80 ans, il suffit de traiter 11 patients pour éviter un AVC, ce qui montre une augmentation du bénéfice du traitement avec l'âge (Gage 2000). Ce bénéfice croissant du traitement par AVK avec l'âge est probablement lié à l'augmentation concomitante des comorbidités cardiovasculaires qui majorent le risque thrombo-embolique artériel, et il dépasse le risque hémorragique, qui est lui aussi majoré chez les patients âgés (Hylek 2007). Les AVK restent cependant sous-prescrits, notamment chez les patients les plus âgés, principalement du fait de cette augmentation du risque hémorragique avec l'âge et de la « crainte » des praticiens

(Hutten 1999, Pautas 2006). En effet, environ la moitié des patients de plus de 75 ans présentant une indication théorique aux AVK pour FA n'en bénéficient pas, alors qu'à peine un quart des patients qui en sont privés ont une contre-indication légitime au traitement (Gage 2000, Gentric 2006). A noter que de nombreux médecins estiment que la prescription d'antiagrégants plaquettaires (AAP) est préférable chez ces patients, alors que le risque hémorragique apparaît identique après 80 ans et que les AAP sont moins efficaces en terme de prévention thrombo-embolique, comme l'ont montré deux essais randomisés (Mant 2007, Rash 2007). Connolly et al. ont montré une meilleure efficacité du traitement par warfarine versus bithérapie par aspirine et clopidogrel chez des patients en FA (sans valvulopathie), avec comme principal facteur déterminant de cette supériorité le temps passé en zone thérapeutique qui devait être supérieur à 58% (Connolly 2008).

## **2. Équilibration du traitement : données pharmacologiques**

Les AVK interviennent dans le cycle de transformation de la vitamine K, et par voie de conséquence agissent sur l'activation des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) en inhibant la voie de la vitamine K époxyde réductase (VKOR) qui rend la vitamine K utilisable pour cette activation.

Les AVK ont une absorption gastro-intestinale rapide et une grande biodisponibilité (Breckenridge 1978, O'Reilly 1976). Ils se fixent aux protéines et principalement à l'albumine puis s'accumulent dans le foie où ils sont métabolisés par les enzymes du système du cytochrome P450 (Haustein 1999, Mentré 1998).

### **2.1. Facteurs d'instabilité**

#### ***2.1.1. Facteurs génétiques***

Des mutations du gène codant pour une des enzymes du système du cytochrome P450 (CYP), le CYP2C9, modifient la demi-vie d'élimination de la warfarine et donc les doses à administrer à chaque individu pour obtenir le même effet thérapeutique (Scordo 2002, Lindh 2009). Ils affectent à un moindre degré la demi-vie d'élimination de l'acénocoumarol et du phenprocoumon, non commercialisé en France (Visser 2004, Takahashi 2004, Beinema 2008). Des polymorphismes du CYP2C9, nommés CYP2C9\*3 et CYP2C9\*2, sont ainsi

associés à une augmentation du risque de complications hémorragiques en cas de traitement par warfarine (Wittkowsky 2003, Aithal 1999, Higashi 2002). Ces mutations surviennent à des fréquences différentes en fonction des groupes ethniques (Veenstra 2005, Chern 2006, Herman 2006). L'influence de ce génotype sur la posologie de warfarine reste vraie chez les sujets âgés (Siguret 2004, Pautas 2010).

Un autre polymorphisme génétique modifie les doses de warfarine nécessaires pour être en zone thérapeutique : les mutations du gène codant pour le complexe 1 de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) (D'Andrea 2005, Geisen 2005, Marsh 2006, Sconce 2005). Ces mutations sont aussi variables en fonction du groupe ethnique et continuent à jouer un rôle potentiel sur l'équilibre des AVK chez les patients âgés (Rieder 2005, Pautas 2010).

L'association de ces deux types de polymorphisme serait responsable de 10 à 63% de la variabilité des doses de warfarine dans une même population (ethnie, âge, poids) en fonction des études (Ageno 2012, Gage 2008).

La découverte récente de ces facteurs génétiques de variabilité de l'effet anticoagulant des AVK est intéressante pour la compréhension des fondements pharmacologiques d'une part de cette variabilité, mais n'a pas de retentissement sur la pratique clinique habituelle. Pour l'heure, le seul essai contrôlé randomisé n'a pas mis en évidence de diminution significative du risque d'effet indésirable par l'utilisation d'un modèle pharmacogénétique de prédiction des doses de warfarine à administrer à chaque patient (Anderson 2007).

### ***2.1.2. Interactions médicamenteuses***

La liste des médicaments à risque d'interaction avec la warfarine dépasse les 200 molécules. Cependant, beaucoup des cas de la littérature restent des cas isolés et parfois peu documentés. Ageno et al. ont publié un tableau récapitulatif des principaux médicaments et aliments à risque d'interaction avec la warfarine en fonction du niveau de preuve (hautement probable, probable, possible, hautement improbable) (Ageno 2012).

Plusieurs mécanismes d'interaction sont décrits. Certains modifient la biodisponibilité de la warfarine : diminution de l'effet anticoagulant par diminution de son absorption ou par augmentation de son métabolisme hépatique, ou à l'inverse augmentation de l'effet anticoagulant par inhibition du métabolisme hépatique ; les traitements inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques sont ainsi à haut risque d'interaction. D'autres modifient les propriétés pharmacodynamiques de la warfarine en modifiant la synthèse ou l'élimination des facteurs vitamine K dépendants ou en interférant avec d'autres molécules de l'hémostase. Des médicaments comme l'aspirine (Dale 1980), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y

compris les anti-COX 2 (Schulman 1989, Battistella 2005), les pénicillines à haute dose (Cazenave 1973, Brown 1974) augmentent le risque de saignement lié à la warfarine du fait de leur effet propre sur la fonction plaquettaire (thrombopathie induite). Le risque de saignement cliniquement important est en particulier augmenté en cas d'INR entre 3 et 4,5 avec co-prescription de fortes doses d'aspirine (Chesebro 1983), mais c'est déjà vrai pour un INR entre 2 et 3 avec co-prescription de faibles doses d'aspirine (75 à 100 mg/jour) (Turpie 1993, Thrombosis Prevention Trial 1998). En 2011, en France, 7,5% des patients traités par AVK ont eu une co-prescription d'AAP sur l'année (Ansm 2012). Cette problématique de co-prescription AVK et AAP est fréquente chez les patients âgés du fait de l'augmentation avec l'âge des pathologies cardiovasculaires, notamment cardiopathie ischémique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Cependant, cette co-prescription apparaît trop fréquente au regard de ses indications qui ont été revues à la baisse dans les recommandations les plus récentes sur la prise en charge de la FA (Camm 2010).

Parmi les médicaments à fort potentiel d'interaction avec les AVK et fréquemment prescrits dans la population âgée, on retrouve aussi les antifongiques azolés, l'amiodarone, les statines, les fibrates et l'oméprazole (Holbrook 2005). Dans une enquête auprès de patients hospitalisés d'âge moyen 84 ans, l'analyse rétrospective des causes de surdosage (INR > 5) a mis en évidence la modification du traitement médicamenteux dans les 10 jours précédant le surdosage dans 2/3 des cas, avec au premier rang des responsables : les antibiotiques, les antifongiques (fluconazole surtout), et l'amiodarone (Siguret 2003). La potentialisation de l'effet anticoagulant par les antifongiques azolés est telle que même une application topique peut être responsable de surdosages majeurs (Alexandra 2008).

Toute nouvelle prescription chez un patient sous AVK au long cours doit donc s'accompagner d'une vérification de la possibilité d'une interaction. En l'absence de molécule à efficacité thérapeutique équivalente et sans interaction, la surveillance du traitement par INR doit être renforcée pendant la durée de cette co-prescription ou transitoirement à l'initiation d'un nouveau traitement au long cours (Holbrook 2012). L'effet est propre à chaque patient et il est impossible d'adapter les doses d'AVK a priori. Les recommandations professionnelles françaises recommandent un contrôle de l'INR dans les 3 à 4 jours qui suivent l'introduction ou l'arrêt d'un nouveau traitement (HAS 2008).

### **2.1.3. Facteurs non médicamenteux**

- L'âge

Les doses de warfarine administrées aux sujets âgés sont plus basses pour un même INR cible en comparaison de celles de la population générale, possiblement du fait d'une concentration plasmatique plus basse des facteurs vitamine K dépendants, mais les causes ne sont pas clairement définies (Gurwitz 1992, Hodges 1990). Il existe donc des abaques d'adaptation des doses de warfarine et de fluindione chez le sujet âgé, notamment en phase d'initiation du traitement (Lechowski 2002, Garcia 2005, Siguret 2005, Ansell 2008).

- Les comorbidités

Deux études récentes ont mis en évidence 3 facteurs prédictifs d'instabilité de l'INR : l'insuffisance cardiaque congestive, le diabète et une cible d'INR supérieure ou égale à 3 (Witt 2009 et 2010).

Les pathologies responsables d'un hypermétabolisme (fièvre infectieuse ou néoplasique et hyperthyroïdie notamment) augmentent l'effet des AVK, probablement en augmentant le catabolisme des facteurs vitamine K dépendants (Richards 1943).

Les pathologies favorisant une dénutrition d'évolution rapide peuvent induire un déséquilibre du traitement puisque les AVK se fixent à l'albumine. La dénutrition concerne approximativement 4% des sujets âgés au domicile (chiffre plus élevé dans le sous-groupe des patients dépendants bénéficiant d'aides au domicile), 15 à 38% des patients institutionnalisés et 50 à 60% des patients hospitalisés (HAS 2007). Une attention particulière doit donc être portée par le médecin généraliste à l'équilibration des AVK pour les patients sortant d'hospitalisation.

Des vomissements répétés ou des diarrhées importantes nécessitent également une surveillance biologique rapprochée (Barcellona 2002).

L'insuffisance hépato-cellulaire, quelle qu'en soit l'origine, potentialise l'effet des AVK du fait de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation (Mammen 1992).

L'insuffisance rénale chronique sévère est associée à une diminution de l'activité du CYP2C9, et peut expliquer une diminution des doses moyennes d'AVK (Dreisbach 2003).

En cas de décompensation cardiaque aiguë, il existe un risque de surdosage lié d'une part à la dysfonction hépatique induite par l'insuffisance cardiaque droite, et d'autre part à l'insuffisance rénale aiguë qui peut accompagner la décompensation (Self 2006).

- L'impact du mode de vie

Les études d'évaluation de l'impact de l'apport journalier de vitamine K sur l'équilibre du traitement par AVK mettent en évidence un lien statistique entre ces deux paramètres mais l'alimentation n'apparaît pas comme un facteur cliniquement significatif de déséquilibre. Cet apport nutritionnel modifie, certes, la dose d'AVK à administrer mais un apport journalier régulier de vitamine K apparaît même comme facteur de stabilité dans deux essais contrôlés randomisés (Sconce 2007 et Rombouts 2007). Il est actuellement bien recommandé de ne pas proposer de régime particulier pour les patients sous AVK (Afssaps 2008).

La consommation de tabac semble modifier l'effet des AVK puisque les doses doivent être réduites chez les patients ayant cessé de fumer (Evans 2005). Certaines molécules présentes dans la cigarette induiraient la production du CYP1A2 qui interagit avec les AVK (Zevin 1999).

La consommation chronique d'alcool ou en grande quantité modifie elle aussi la biodisponibilité des AVK (Harris 1995).

L'exercice physique semble jouer un rôle dans la stabilité du traitement par AVK : un lien entre l'augmentation brutale de l'activité physique et la diminution de l'effet anticoagulant a été noté dans deux études (Shibata 1998, Lenz 2004).

- L'impact de la compliance

La compliance au traitement reste, comme dans tout traitement au long cours, un paramètre incontournable de son équilibration. Kimmel et al. ont mis en évidence un lien statistique entre mauvaise compliance et sous-anticoagulation (augmentation de 14% des OR pour chaque tranche de 10% d'oublis supplémentaires), avec une fréquence élevée des oublis (92% des patients avaient oublié au moins une fois leur médicament sur 32 semaines) (Kimmel 2007). Les différentes études analysant les facteurs prédictifs de non compliance retrouvent notamment la connaissance par le patient des indications et du principe de fonctionnement de son traitement (Palareti 2005) ou les conditions socio-économiques (situation familiale, emploi...) (Orensky 2005) ou l'existence de dysfonction cognitive (Platt 2008), mais aucune ne mentionne l'âge avancé.

## **2.2. Facteurs de stabilité**

Les études de Witt de 2009 et 2010 ont permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs indépendants de stabilité de l'INR : l'âge supérieur à 70 ans, l'absence de maladie chronique et, dans l'étude de 2010, le sexe masculin.

### ***2.2.1. AVK à demi-vie longue***

Plus la demi-vie de l'AVK est longue, meilleure semble être la qualité de l'anticoagulation puisque l'effet est plus stable (Gadisseur 2002). Mais il n'a pas été démontré de différence entre les molécules à demi-vie longue et courte en terme d'augmentation du risque hémorragique (Van der Meer 1993, Palaretti 1996, Steffensen 1997, Pengo 2001, Gadisseur 2002).

### ***2.2.2. Éducation du patient***

La qualité de l'éducation du patient et/ou de l'entourage semble primer sur les conditions socio-économiques, y compris chez les sujets âgés (Kagansky 2004). Une compréhension insuffisante de son traitement par le patient est un facteur de risque d'instabilité (Palaretti 2005). Une éducation insuffisante du patient et de son entourage peut ainsi multiplier par 9 le risque hémorragique. Deux essais comparatifs randomisés confirment que l'INR est plus stable dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique, stabilité qui est encore meilleure si on associe un autocontrôle de l'INR à cette éducation (Beyth 2000, Kahn 2004). Dans l'étude de Beyth et al., les hémorragies étaient aussi significativement moins fréquentes dans le groupe de patients informés (Beyth 2000).

## **2.3. Critères de choix de l'AVK et de sa dose chez les patients âgés**

Les données sur les prescriptions des AVK en France datent de 2003 et montrent que l'AVK le plus fréquemment prescrit est la fluindione (72%), suivi de l'acénocoumarol (21%) puis de la warfarine (6%) (Affssaps 2004, [1]). La warfarine est pourtant l'AVK de référence dans tout le reste du monde et est largement la molécule la plus étudiée. La demi-vie des AVK est hétérogène : 9h pour l'acénocoumarol ou Sintrom® (Godbillon 1981), 31h pour la fluindione ou Préviscan® (Mentré 1998), 36 à 42h pour la warfarine ou Coumadine® (O'Reilly 1986), et 5,5 jours pour le phenprocoumon ou Marcoumar® qui n'est pas commercialisé en

France (Haustein 1999). L'utilisation des AVK à demi-vie intermédiaire, warfarine ou fluindione paraît préférable afin d'obtenir une meilleure stabilité des INR. Chez les patients âgés, l'utilisation de la warfarine paraît d'autant plus intéressante que sa présentation galénique permet une adaptation posologique plus fine (comprimés bisécables de 2 et 5 mg).

Comme nous l'avons vu préalablement, l'effet des AVK varie en fonction de l'âge, et en fonction des co-prescriptions et des comorbidités plus fréquentes avec l'âge. A concentration de warfarine identique on note aussi une plus grande inhibition de synthèse des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants chez les patients les plus âgés (Redwood 1991). Les études sur la dose d'initiation d'un AVK chez les sujets âgés concluent à la nécessité de débiter le traitement par warfarine à des doses inférieures ou égales à 5 mg/jour (Gurwitz 1992, Garcia 2005, Siguret 2005, O'Connell 2000). De nombreux auteurs ont aussi tenté de définir des modèles prédictifs des doses de warfarine en fonction des facteurs cliniques sus-cités et des facteurs génétiques (génotype de CYP2C9 et haplotype de VKORC1), avec une seule étude menée chez des sujets âgés (Moreau 2011).

### **3. Suivi d'un traitement par AVK**

#### **3.1. Outil de surveillance : International Normalized Ratio (INR)**

Depuis 1982, l'« international normalized ratio » ou INR est utilisé comme outil de surveillance du traitement par AVK, en période d'initiation comme dans le suivi au long cours, du fait d'une meilleure fiabilité et reproductibilité que le taux de prothrombine (TP) (Kirkwood 1983, WHO 1983, Johnston 1996). Le Collège Américain des Pathologistes avait défini en 1998 les modalités de réalisation de la mesure de l'INR afin de limiter la variabilité inter-laboratoires (Fairweather). La valeur de l'INR est néanmoins moins fiable au-dessus de 4,5 et en-dessous de 1,5 (Van den Besselaar 2010).

L'INR cible est propre à chaque indication. L'INR cible le plus bas mais néanmoins protecteur a été recherché pour chaque indication afin de limiter au maximum le risque de complication hémorragique mais aussi d'accident thrombo-embolique. L'objectif est fixé entre 2 et 3 en cas de FA ou de MVTE. Les essais ayant comparé un INR cible entre 1,5 et 2 versus 2 et 3 ont mis en évidence une moindre efficacité du traitement en terme de prévention des accidents thrombo-emboliques (Ridker 2003, Hylek 1996 et 2003, Indredavik 2005) sans bénéfice sur le nombre d'accidents hémorragiques (Kearon 2003).

Le suivi régulier des INR, notamment à l'aide d'un carnet AVK, et une bonne connaissance de son traitement par le patient sont deux critères de qualité du suivi d'un traitement par AVK. La régularité des INR est fréquente en phase d'initiation puis s'espace progressivement dès stabilisation. D'après le Vidal 2012, le premier contrôle après initiation d'un AVK doit s'effectuer dans les 48 heures  $\pm$  12 après la première prise, pour dépister une hypersensibilité individuelle. Le deuxième contrôle s'effectue entre 3 et 6 jours après la première prise, en fonction des résultats du premier INR. Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis progressivement espacés jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. En cas de modification de dose, dans le cadre d'un traitement au long cours, le premier contrôle doit être fait 2 à 4 jours après la prise du nouveau dosage puis répété tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation. Cette fréquence des contrôles biologiques d'un traitement au long cours par AVK doit être adaptée à la compliance du patient, aux événements pathologiques aigus ou à l'évolution des comorbidités chroniques, à la modification de l'ordonnance (initiation ou arrêt d'une co-prescription), à la stabilité des INR, ou en cas de régime alimentaire restrictif (ce qui ne devrait que peu concerner les sujets âgés) (Ageno 2012).

Il est assez consensuellement admis que les patients âgés devraient bénéficier d'une surveillance biologique plus rapprochée, d'autant plus que le patient est polyopathologique (AGS guidelines 2002, Mahé 2004, Pautas 2006). Aucune étude ne permet de proposer un délai idéal entre deux INR pour la surveillance d'un sujet âgé mais il faut au minimum s'en tenir aux recommandations officielles de contrôle minimal mensuel, même en situation stable (Afssaps 2004 [2], AGS guidelines 2002).

### **3.2. Données actuelles sur la qualité du suivi et les connaissances des médecins**

La stabilité du traitement est plus difficile à obtenir dans la population âgée du fait des divers facteurs d'instabilité exposés précédemment. Si ces facteurs ne peuvent tous être maîtrisés, notamment en cas de pathologie intercurrente aiguë, la qualité du suivi pourrait l'être.

De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre le temps passé en zone thérapeutique (« time in therapeutic range » ou TTR) et le nombre de saignements ou d'événements thrombo-emboliques (Cannegieter 1995, The European Atrial Fibrillation Trial

Study Group 1995, 1996). Le TTR est le reflet de l'adaptation posologique effectuée par le praticien et donc d'une bonne qualité de suivi et de connaissance du traitement. Dans l'étude rétrospective de White auprès de patients anticoagulés pour une FA, le tiers des patients ayant le moins bon contrôle de l'INR (TTR 48%) avait deux fois plus de risque d'AVC, d'infarctus du myocarde, de saignement grave ou de décès que le tiers ayant les meilleurs résultats (TTR 93%) (White 2007). Un mauvais suivi du traitement par AVK et donc un TTR insuffisant, particulièrement durant les 3 premiers mois en cas de MVTE, sont associés à une plus forte prévalence de récurrence thrombo-embolique (Palareti, *Br J Haematol.* 2005, *J Thromb Haemost.* 2005). Une méta-analyse d'études de suivi de patients traités par AVK avec un objectif d'INR entre 1,8 et 3,5 va dans le même sens : 44% des hémorragies majeures surviennent quand l'INR est supérieur à la borne supérieure et 48% des accidents thrombo-emboliques surviennent quand l'INR est inférieur à la borne inférieure (Oake 2007).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode de mesure standardisée du TTR. Trois méthodes sont utilisées en fonction des études, ce qui rend leur comparaison difficile (Schmitt 2003). Qui plus est, il n'existe pas d'étude comparant les 3 méthodologies entre elles (Ageno 2012). Les résultats de ces études sont aussi biaisés par le fait qu'une surveillance dans le cadre d'un essai clinique sera de meilleure qualité qu'en pratique réelle. L'enquête internationale ISAM (*International Study of Anticoagulation Management*), incluant 1445 patients, retrouvait des TTR moyens variables en fonction des pays : 58,1% aux Etats-Unis, 59,3% en France, 62,8% au Canada, 64,9% en Espagne et 69,5% en Italie (Pengo 2006). L'enquête française de l'étude ISAM avait inclus 43 médecins généralistes et 20 cardiologues ayant permis de recruter 278 patients traités pour une FA non valvulaire. Les patients avaient passé 59% du temps dans l'INR cible, 14% du temps avec un INR < 2 et 27% avec un INR > 3 (Mahé 2006). Dans les enquêtes de l'Affssaps de 2000 (2976 patients) et 2003 (2452 patients) auprès des laboratoires d'analyse et de biologie médicale, 46,1% des patients étaient dans leur cible (2 à 3) en 2003 (vs 43% en 2000) et 31,8% de ceux ayant une cible entre 3 et 4,5 la respectaient en 2003 (vs 35,5% en 2000). La comparaison des données entre 2000 et 2003 montre une augmentation du nombre de patients dans la cible (48,5% en 2003 vs 44,4% en 2000), une diminution du nombre de surdosages (24,8% vs 32,8% d'INR > 4,5 et 2,8% vs 5% d'INR > 5), mais aussi une augmentation du nombre de sous-dosages (26,7% vs 21,8% d'INR < 2).

La périodicité des INR est un autre indicateur indirect de la qualité de gestion du traitement par AVK. Le délai moyen entre deux INR en phase de suivi en 2003 en France était de 21 jours mais dans 25% des cas ce délai dépassait un mois (Affssaps 2004, [2]). En

phase d'équilibration, le délai moyen était de plus de 6 jours avec 25% des cas à plus de 9 jours. En cas d'INR incorrect, le délai de contrôle était trop élevé dans tous les cas : 10 jours pour les INR < 2 (25% à 24 jours) et 7 jours pour les INR > 4,5 (25% à 21 jours).

La rapidité de la communication laboratoire-médecin conditionne la possibilité d'une adaptation posologique optimale. Dans 94,4% des cas la transmission des résultats se faisait dans la journée, ou en moins de 3 heures pour les cas urgents, dans l'enquête de l'URCAM en Ile-de France en 2004.

La mauvaise qualité du suivi d'un traitement par AVK est le principal obstacle à une prescription efficace et sécurisée. Des outils de contrôle se sont développés dans d'autres pays permettant une éducation des patients, une meilleure réactivité en terme d'adaptation des doses et une réévaluation régulière de la durée du traitement (Ageno 2012).

## **4. Gestion des hémorragies sous AVK et des surdosages**

### **4.1. Accidents hémorragiques sous AVK**

Une méta-analyse récente ayant inclus 33 études (4374 patients-années de traitement par AVK) a retrouvé un taux annualisé d'hémorragie grave entre 0,6 et 10% selon les études (définition variable selon les études) et a permis de définir que 13,4% (9,4-17,7) de ces hémorragies graves avaient été fatales (Linkins 2003). Parmi ces accidents hémorragiques graves, les hémorragies intracrâniennes représentaient 1,15/100 patients-années (1,14-1,16). En France, 8% des hémorragies du système nerveux central prises en charge en service de neurochirurgie entre septembre et décembre 2000 concernaient des patients traités par AVK (Affssaps 2000). En cas de traumatisme crânien, un INR > 2 est de mauvais pronostic. L'incidence des accidents hémorragiques mineurs est beaucoup plus difficile à préciser du fait du peu de données et varie entre 2 et 24% (Schulman 2003).

#### ***4.1.1. Facteurs prédictifs d'accidents hémorragiques***

- Liés au traitement

Les facteurs prédictifs de complication hémorragique liés au traitement sont les suivants : l'INR cible (plus élevé pour les prothèses valvulaires), la période d'initiation du traitement (3 premiers mois et en particulier le 1<sup>er</sup> mois), le choix de l'outil de suivi

biologique plus ou moins précis (TP ou INR), l'AVK choisi, l'association à un traitement AAP et la qualité de l'adaptation posologique (Ageno 2012, HAS 2008).

L'adaptation posologique reste un élément majeur de la prévention des complications hémorragiques sous traitement. Ce risque augmente statistiquement avec l'augmentation de l'INR au-dessus de 4 ou 5 (HAS 2008). Plus le temps passé hors zone thérapeutique est long, plus le risque hémorragique est important.

La période la plus à risque de complications hémorragiques se situe dans les premiers mois de traitement avec un risque plus élevé d'INR hors cible. L'autre cause possible de ce sur-risque initial est l'existence d'une lésion hémorragique occulte révélée à l'initiation du traitement, notamment une lésion digestive et a fortiori chez les patients âgés (Pautas 2006). Dans une cohorte récente de patients en FA traités par warfarine (15307 patients-années), le taux annualisé d'hémorragies majeures était deux fois plus élevé dans le premier mois de traitement (Fang 2006). En population gériatrique, ces constats amènent à poser la question d'une hospitalisation pour l'initiation du traitement par AVK (si le patient l'accepte), et ce d'autant que la survenue d'une MVTE ou la découverte d'une FA ne doivent pas être banalisées malgré leur fréquence dans cette population. Une enquête étiologique minimale s'impose et sera plus simple à réaliser au cours d'une hospitalisation.

Pour un individu donné, le risque cumulé de saignement est directement lié à la durée de l'anticoagulation (Ansell 2004). Dans le cas de la MVTE, les différentes études analysant la durée du traitement comme facteur de risque hémorragique ne montrent pas de différence statistique malgré une tendance dans ce sens. Une méta-analyse réalisée à partir de ces études montre, en revanche, un lien statistique entre la durée du traitement (long vs court) et la survenue d'une hémorragie (OR = 2,61 ; IC<sub>95</sub> = 1,48-4,61 ; p=0,0009) (Hutten 2006).

- Liés au patient

Le principal facteur de risque d'hémorragie grave lié au patient est l'existence d'un antécédent de saignement, en particulier digestif (Palareti *ISCOAT* 1996 et 1997).

Les autres facteurs de risque liés au patient sont les suivants : comorbidités (principalement cancer, insuffisance rénale ou hépatique, HTA et antécédent d'AVC), abus d'alcool, polymédication avec en particulier l'association des AVK à des AAP. La méta-analyse de Dentali et al. a comparé le risque de saignement en cas de monothérapie par AVK versus bithérapie AVK-aspirine et a retrouvé une augmentation de presque 50% du risque hémorragique en cas de bithérapie (Dentali 2007). En ce qui concerne la polymédication plus globalement, reflet de la lourdeur des comorbidités du patient et de sa fragilité, le risque

hémorragique était multiplié par 6 si le patient consommait plus de 7 médicaments dans une étude israélienne auprès de patients de plus de 80 ans traités par AVK (Kagansky 2004).

L'âge du patient est un facteur de risque controversé de complication hémorragique et ne constitue pas le principal facteur prédictif (Ageno 2012). La variabilité des résultats entre les études est due à l'hétérogénéité des groupes de sujets âgés (peu de patients de plus de 80 ans notamment), à la variabilité des définitions d'une complication hémorragique et aux biais de sélection (exclusion fréquente des patients très âgés lors de la formation de l'échantillon d'étude).

L'évaluation des indices de fragilité du patient âgé, au cas par cas, semble plus pertinente que la simple prise en compte de l'âge chronologique. Le concept de fragilité désigne un patient vulnérable en terme de morbidité et pour lequel l'évaluation du rapport bénéfique/risque est primordiale, quelle que soit la thérapeutique envisagée. En dehors des cas d'HIC dont le risque est statistiquement augmenté avec l'âge (Fihn 1993, Hylek 1994, Palareti 2000, Fang 2006), la différence entre âge physiologique et âge chronologique peut expliquer la divergence des résultats. Pour l'heure, il n'existe pas d'échelle spécifique des indices de fragilité du patient âgé permettant d'estimer son risque hémorragique sous AVK. L'évaluation gériatrique standardisée semble pertinente dans ce cas, si l'indication est une FA (Bellelli 2000). La FA implique un traitement AVK au long cours et la pertinence de celui-ci doit être réévaluée régulièrement, par exemple tous les six mois, en fonction de l'évolution des comorbidités, de l'autonomie du patient et de son projet de vie (*cf.* tableau 1) (Kagansky 2004, Gage 2001, Kamath 2002).

**Tableau 1. Outils d'aide à la décision lors de l'initiation d'un traitement par AVK chez un patient âgé (pour limiter le risque hémorragique).**

Questions à se poser avant de décider d'une anticoagulation orale	Quels sont les facteurs cliniques majorant le risque de saignement sous AVK ?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'indication est-elle formelle et consensuelle ? et le corollaire : quel est l'INR cible ?</li> <li>• Existe-t-il une contre-indication formelle à l'AVK (hémorragie active majeure, HTA maligne, allergie connue) ?</li> <li>• Existe-t-il un risque élevé de saignement ?</li> <li>• Quels sont les médicaments associés (notés sur l'ordonnance ou en automédication) ?</li> <li>• Est-ce que l'observance est assurée (prises médicamenteuses et surveillance) ?</li> <li>• Existe-t-il un médecin référent pour assurer le suivi et l'adaptation des doses ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt; 75 ans.</li> <li>• Médicaments associés potentialisant le risque.</li> <li>• Observance médicamenteuse non certifiée et/ou absence d'entourage « fiable ».</li> <li>• HTA non contrôlée (PAS &gt; 180mmHg ou PAD &gt; 100mmHg).</li> <li>• Saignement récent (hémorragie digestive, HIC datant de 1 à 3 mois).</li> <li>• Antécédent de saignement digestif.</li> <li>• « Malaise et chutes » mais en se limitant aux formes traumatisantes et celles dont on ne peut pas faire diminuer la fréquence après une évaluation étiologique.</li> <li>• Alcoolisme (aigu ou chronique) et/ou maladie hépatique évoluée.</li> <li>• Cardiopathie évoluée.</li> <li>• Insuffisance rénale sévère.</li> </ul>

• Scores prédictifs du risque hémorragique

Différents modèles prédictifs du risque hémorragique sous AVK ont été publiés. Dahri et Loewen ont réalisé une revue de ces publications (2007). Sept études ont été analysées, dont 4 présentaient des modèles différents. Aucune étude ne mettait en évidence de valeur prédictive significative du modèle ou n'évaluait son impact clinique. Les auteurs, comme d'ailleurs la HAS en France, ont conclu à l'impossibilité de recommander un modèle plutôt qu'un autre pour la pratique clinique. Gage et al. ont développé le score HEMORR2HAGES et ont montré une meilleure valeur prédictive de ce score en comparaison des précédents, chez les patients âgés en FA (2006). Ce score se décline comme suit : 2 points en cas d'antécédent hémorragique, puis 1 point pour chacun des items suivants : maladie rénale ou hépatique, abus d'alcool, cancer, âge > 75 ans, thrombopénie ou thrombopathie, HTA non contrôlée, anémie, facteurs génétiques (polymorphisme du CYP2C9), risque excessif de chutes et AVC.

Ce score n'a cependant qu'une valeur indicative pour le clinicien et n'a que peu de conséquences en termes de prescription.

La démence n'apparaît pas dans ce score. Bien que les troubles cognitifs soient un motif fréquent de non prescription d'AVK chez les patients âgés malgré une indication reconnue (Moroney 1999), aucune étude n'a montré qu'ils constituaient un facteur de risque de complication hémorragique (Kagansky 2004). Dans l'étude de Kagansky évaluant le risque hémorragique chez des patients de 80 ans et plus sous AVK, les variables socio-économiques, cognitives et fonctionnelles (déficit neuro-sensoriel, critères d'autonomie fonctionnelle) n'apparaissent ainsi pas associés à une augmentation du risque. Il semble même contradictoire, au prétexte de troubles cognitifs, de ne pas prescrire d'AVK chez un patient âgé en FA, pathologie qui l'expose au risque de démence vasculaire voire de maladie d'Alzheimer (Ott 1997, Barber 2004, Pengo 2004). En revanche, il convient de mettre en place, dans ce cas, un encadrement efficace de l'observance et de la surveillance du traitement anticoagulant (infirmiers, éducation de l'aidant).

Dans le score HEMMOR2HAGES, est prise en compte la notion de « risque excessif de chutes ». Une étude a cependant calculé qu'un patient sous AVK devrait chuter 295 fois par an pour que le risque d'HIC devienne supérieur au bénéfice en terme de risque d'AVC embolique (Man-Son-Hing 1999). En effet, s'il a été montré qu'un traitement par warfarine augmente la mortalité en cas de survenue d'une HIC, il ne majore néanmoins pas le risque de survenue d'un tel accident chez des patients enclins à chuter (Gage 2005). De même, dans une population de patients « chuteurs » hospitalisés, ceux traités par warfarine ne présentaient pas un risque majoré de complication hémorragique (5 à 10% dans l'étude) (Bond 2005). Une prise en charge préventive multifactorielle de ces patients limite le risque de récurrence de la chute (Davison 2005).

#### ***4.1.2. Classification des accidents hémorragiques***

La définition de la gravité des événements hémorragiques sous AVK, ainsi que leur hiérarchisation, sont indispensables à une prise en charge adaptée au niveau de risque encouru par le patient. La classification proposée par l'HAS fait la synthèse des travaux de la littérature et propose de se limiter à deux catégories pour une pratique clinique simplifiée : hémorragies graves et non graves par défaut (HAS 2008).

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique (PAS < 90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65mmHg, ou tout signe de choc) ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - hémorragie intracrânienne ou intraspinale,
  - hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire,
  - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde,
  - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
  - hémorragie digestive aiguë,
  - hémarthrose.

La principale différence avec la définition d'une hémorragie « sévère » habituellement utilisée dans la littérature est qu'une hémorragie extériorisée de type épistaxis ou hématurie, pas toujours considérée comme grave, doit faire orienter le patient vers les services hospitaliers pour antagonisation en urgence dès qu'elle ne peut pas être contrôlée par les moyens usuels, *ie* accessibles en ambulatoire aisément.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est considérée comme « non grave ».

#### ***4.1.3. Antagonisation des AVK en cas d'hémorragie grave***

Les données actuellement disponibles sur la gestion d'une hémorragie grave sous AVK correspondent très majoritairement à la prise en charge des HIC, traumatiques ou non. L'étude rétrospective de Yasaka en 2003 a mis en évidence qu'un INR > 2 dans les 24 heures suivant l'apparition de l'HIC était un facteur de risque indépendant de majoration du volume de l'hématome. Flibotte et al. ont de même montré, dans une étude prospective de cohorte, d'une part l'absence de différence significative en terme de volume initial de l'HIC non traumatique entre les patients avec et sans warfarine, et d'autre part l'augmentation du volume de l'hématome dans les heures suivant le diagnostic chez les patients traités par AVK (OR = 6,2, IC<sub>95</sub> = 1,7-22,9) (Flibotte 2004). Les recommandations de la HAS en cas d'hémorragie grave, quelle qu'elle soit, sont issues de ces observations et consistent en l'administration concomitante systématique, en urgence et en milieu hospitalier, de PPSB et de la vitamine K.

En cas d'hémorragie grave, le traitement le plus rapidement efficace correspond aux concentrés de complexe prothrombinique ou PPSB (25 UI/kg soit 1 ml/kg) qui normalisent l'INR en quelques minutes sans pour autant être responsables d'accidents thrombotiques (HAS 2008). Leur utilisation ne dépend cependant pas de l'INR au moment de l'accident hémorragique et ils doivent donc être utilisés dans ce cas, même en l'absence d'INR rapidement accessible. L'objectif de cette antagonisation rapide est l'obtention d'un INR < 1,5, sur un contrôle habituellement réalisé à 30 minutes pour voir si une seconde injection de concentrés de complexe prothrombinique n'est pas nécessaire.

L'utilisation du PPSB, dont la durée d'action est d'environ 6 heures, doit être associée à de la vitamine K à forte dose (10 mg) pour obtenir un effet prolongé. Elle est habituellement injectée par voie intraveineuse mais pourrait être donnée per os en l'absence de troubles de vigilance et d'hémorragie d'origine digestive, car cette voie est quasiment aussi efficace, même si certains auteurs estiment que l'administration de fortes doses intraveineuses permet d'obtenir un effet antagoniste plus rapide (Lubetsky 2003, Raj 1999).

Pour mémoire, du fait du peu de données cliniques sur la gestion des traumatismes crâniens (TC) sous AVK, la HAS recommande la même stratégie que pour les hémorragies graves spontanées en cas de saignement intracrânien détecté après un TC. Cela implique la réalisation des examens d'imagerie cérébrale en urgence pour tout TC chez un patient âgé traité par AVK.

## **4.2. Gestion des surdosages en AVK**

Sont considérés dans cette partie les surdosages en AVK, définis par un INR au-dessus de la borne supérieure de la zone cible, qu'ils soient asymptomatiques ou accompagnés d'une hémorragie non grave d'après les critères HAS décrits ci-dessus (HAS 2008). En plus des facteurs de risque hémorragique précédemment évoqués qui sont également des facteurs de risque de surdosage, la compliance du patient et surtout son niveau d'éducation thérapeutique sont des facteurs spécifiquement liés au risque de surdosage (HAS 2008).

### ***4.2.1. Données actuelles sur la qualité de gestion des surdosages***

Les données françaises se limitent à celles de l'enquête de l'Affssaps de 2003 sur le suivi biologique des AVK, qui retrouve des délais de surveillance trop longs par rapport aux recommandations, et notamment en cas d'INR incorrect dans le cadre d'un traitement au long

cours (7 jours si INR > 4,5). Ces délais sont incompatibles avec une bonne gestion d'un surdosage qui implique une surveillance quotidienne de l'INR tant que celui-ci n'est pas revenu dans la zone cible.

#### 4.2.2. Stratégie de correction des surdosages

Les recommandations françaises de gestion d'un surdosage en fonction de l'INR sont rappelées dans le tableau 2.

La prise en charge ambulatoire est possible à condition que l'environnement médico-social la permette et que le saignement puisse être rapidement contrôlable (épistaxis par exemple). Elle sous-entend, bien sûr, l'information du patient sur les risques et sur les modalités de la surveillance clinico-biologique.

**Tableau 2. Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible, en cas de surdosage asymptomatique (HAS 2008).**

<i>INR mesuré</i>	<i>INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)</i>	<i>INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)</i>
<b>INR &lt; 4</b>	Poursuite du traitement et INR à 24h.	
<b>4 ≤ INR &lt; 6</b>	Saut d'une prise et INR à 24h.	Poursuite du traitement et INR à 24h.
<b>6 ≤ INR &lt; 10</b>	Arrêt du traitement, Vitamine K orale 1 à 2 mg, Et INR à 24h.	Saut d'une prise, Avis spécialisé recommandé pour discuter l'administration de vitamine K orale (1 à 2 mg), et INR à 24h.
<b>INR ≥ 10</b>	Arrêt du traitement, Vitamine K orale 5 mg, Et INR à 24h.	Avis spécialisé urgent ou hospitalisation recommandés.

Les moyens thérapeutiques sont l'arrêt du traitement et/ou l'administration de vitamine K, en fonction de l'INR, afin d'obtenir un retour rapide en zone thérapeutique, d'où la nécessité d'un contrôle de l'INR le lendemain. La vitesse de régression de l'INR après arrêt de la warfarine est influencée par l'âge du patient, la dose de warfarine à l'équilibre, l'insuffisance cardiaque congestive et la diminution d'une alimentation riche en vitamine K qui constituent des facteurs indépendants (Hylek 2001).

Si l'INR est supérieur à 6, l'arrêt simple du traitement ne permettra pas un retour en zone thérapeutique en 24 heures et l'administration de vitamine K s'impose. Il faut

approximativement 2,5 jours pour qu'un INR entre 6 et 10 diminue en dessous de 4,0 par simple arrêt du traitement par warfarine ou fluindione (Patel 2000). Ce délai peut être réduit à 1 jour avec l'acénocoumarol (Fondevila 2001, Ageno 2002) ou augmenté chez la personne âgée (Ickx 2006). L'administration de vitamine K1 ou phytonadione par voie orale à petites doses permet d'obtenir le même effet de réduction de l'INR en 1,4 jours en cas de prescription de warfarine (Patel 2000). La vitamine K stimule une voie accessoire de réduction de la vitamine K, non inhibée par les AVK, d'où son activité d'antidote et la possibilité d'une résistance aux AVK lors de leur réintroduction (Wallin 2004, Weibert 1997, DeZee 2006). A faible dose, il n'y a pas de différence entre l'administration orale ou intraveineuse à 24 heures de la prise (Lubetsky 2003). La diminution de l'INR débute 2 heures après la prise de vitamine K en l'absence de dysfonction hépatique (Dentali 2006).

La prise en charge d'un surdosage ne se limite pas à sa correction. Les facteurs de surdosage doivent être identifiés et pris en charge avec principalement l'évaluation de la compliance du patient, de son niveau de compréhension du traitement, la recherche de changements alimentaires et d'interactions médicamenteuses.

En cas d'hémorragie non grave associée, la cause du saignement doit, bien sûr, être recherchée.

Après avoir détaillé les éléments inhérents à la prise en charge d'un surdosage ou d'une hémorragie survenant sous AVK, nous allons maintenant présenter notre enquête sur la qualité du suivi ambulatoire de ce traitement chez les patients âgés.

## **II. Enquête sur la qualité de suivi ambulatoire des anticoagulants oraux chez les patients de plus de 75 ans**

Nous avons vu dans la première partie que la qualité de gestion des AVK avait un rôle déterminant pour les patients âgés, notamment par son impact sur le risque hémorragique. Cette qualité de gestion dépend en partie de l'équilibre du traitement et de son adaptation aux événements médicaux intercurrents. Nous avons donc voulu évaluer la qualité de suivi du traitement par AVK chez des patients âgés vivant à domicile, à travers une enquête de pratiques, faite par voie téléphonique auprès de médecins généralistes franciliens. Le questionnaire était centré sur les recommandations de la HAS de 2008 concernant la gestion des surdosages et de situations à risque hémorragique des patients sous AVK. Les réponses des médecins interrogés dans notre enquête ont été analysées au regard de ces recommandations. Après la présentation des résultats, nous essaierons de proposer des solutions pour améliorer la qualité de suivi du traitement AVK et de gestion des situations à risque hémorragique.

### **1. Méthodes**

#### **1.1. Élaboration du questionnaire**

Après la revue de la littérature présentée dans la première partie de ce travail, la première étape a consisté en l'identification des situations à risque hémorragique prises en charge en médecine ambulatoire dans le cadre du suivi au long cours d'un patient de plus de 75 ans bénéficiant d'un traitement par AVK.

Nous avons décidé d'évaluer les pratiques des médecins en réalisant un questionnaire sous forme d'un cas clinique, en proposant des situations pour lesquelles la stratégie de prise en charge était clairement abordée dans les recommandations professionnelles de 2008. Le mode de recueil des réponses, par voie téléphonique, permet d'obtenir des réponses spontanées, sans possibilité de vérification dans le référentiel HAS. Étaient intégrées au

questionnaire des questions testant les connaissances théoriques des médecins généralistes sur des éléments de prise en charge d'un traitement par AVK :

- la gestion du surdosage : adaptations thérapeutiques et contrôle de l'INR en fonction de son taux (entre 3 et 4, entre 4 et 6, au-delà de 6) ;
- la gestion des traumatismes crâniens sous AVK ;
- la connaissance et la gestion des interactions médicamenteuses : évaluation à partir de 3 types d'associations médicamenteuses fréquentes chez les patients âgés (antifongiques, antalgiques dont AINS, antibiotiques).

Nous avons aussi décidé de recueillir les données suivantes pour préciser les caractéristiques du médecin « répondeur » :

- données biographiques (âge, sexe, année d'installation ou nombre d'années d'activité en tant que remplaçant le cas échéant) ;
- conditions d'exercice (activité libérale ou salariée, secteur 1 ou 2, zone urbaine ou semi-rurale), mode d'exercice professionnel (activité en cabinet uniquement ou associée à une activité hospitalière ou de coordination d'un EHPAD, activité complémentaire au cabinet) ;
- participation à des activités de recherche et de formation continue (participation aux activités du département de médecine générale de la faculté y compris accueil d'internes au cabinet, formation médicale continue (FMC), participation à une étude sur la médecine générale dans l'année) ;
- pourcentage approximatif de patients âgés de plus de 75 ans dans sa patientèle.

La deuxième étape a consisté à tester un premier questionnaire auprès de cinq médecins généralistes, étape permettant de préciser les réponses possibles pour la gestion du surdosage et d'établir un tableau à cocher pendant l'entretien téléphonique. Pour la question sur la gestion d'un traumatisme crânien sous AVK il a été convenu de proposer 2 réponses aux médecins : décision d'adresser à l'hôpital et réalisation d'un scanner en urgence *versus* gestion ambulatoire avec réévaluation systématique dans les 72 heures. Le questionnaire ainsi modifié est présenté ci-après, avec les réponses attendues.

## PROFIL DES MEDECINS :

- Age : ..... ans
- Sexe :  M  F
- Année d'installation en cabinet : 19.....
- Activité :  libérale  salarié(e)
- Secteur :  1  2
- Zone d'exercice :  zone urbaine  zone rurale  zone semi-rurale
- Lieux d'exercice :  ambulatoire pure  cabinet + hôpital  cabinet + EHPAD (coordinateur)
- Avez-vous une activité complémentaire (mésothérapie, acupuncture,...) ? OUI / NON
- Etes-vous membre du département de médecine générale de la faculté ? OUI / NON
- Etes-vous maître de stage ? OUI / NON
- Suivez-vous une formation médicale continue ? OUI / NON Si oui, de quel type ?
  - cours du soir  groupes d'échanges de pairs  congrès de médecine générale  groupes Balint
- Avez-vous participé à une enquête concernant la médecine générale dans l'année ? OUI / NON
- Quel est le pourcentage de sujets de plus de 75 ans dans votre patientèle ? ..... %

## CAS CLINIQUE :

Il s'agit d'un homme de 80 ans, sous Préviscan pour une FA. Il vient pour un épisode d'épistaxis spontanément résolutif la veille. Son INR il y a une semaine était à 2,6.

- Quand mesurez-vous l'INR ?  le jour même  dans la semaine  dans 15 jours  dans 1 mois
- Si l'INR est entre 3 et 4 ; entre 4 et 6 ; et si l'INR était supérieur à 6 ?
  - que faites-vous ? quand faites-vous le prochain INR ?

	Pas de modification	Arrêt AVK 24h	Arrêt AVK >24h	↓ Dose AVK	vitK	INR à 24h	INR à 48-72h	INR >72h	Hospitalisation
(3-4)	X			X		X			
(4-6)		X				X			
(>6)					X	X			

Quelques mois plus tard le patient est toujours sous AVK et vous êtes appelé à son domicile pour chute avec TC sans PC. Pas de signe neurologique à l'examen à 2h de la chute.

- Que faites-vous ?  hospitalisation pour surveillance/scanner  réévaluation dans les 72h

3 mois plus tard, à l'occasion d'une bronchite, vous le mettez sous amoxicilline-acide clavulanique. L'INR de cette semaine est à 2,5.

- Quand faites-vous le prochain contrôle ?  dans la semaine  autre

Le patient présente une candidose buccale.

- Quel antimycotique oral lui pouvez-vous lui prescrire ?
  - Daktarin®  Triflucan®  Fungizone®  Vidal
- Et s'il s'agit d'un intertrigo ?
  - Azolés (sous réserve de contrôle de l'INR car il existe un risque d'interaction)  Non azolés  Vidal

Vous le revoyez plus tard à son domicile pour une lombosciatalgie gauche invalidante sans déficit neurologique.

- Quelle classe d'antalgiques lui prescrivez-vous ?  AINS  autre

Nous avons aussi réalisé un questionnaire pour déterminer les caractéristiques des médecins « non-répondeurs ». Il s'agissait de déterminer quelles caractéristiques étaient susceptibles de varier entre les groupes « répondeur » et « non-répondeur » ou de créer un biais. Nous avons retenu les items suivants :

- l'âge comme reflet d'une formation initiale plus ou moins ancienne ;
- l'année d'installation au cabinet et le pourcentage de patients de plus de 75 ans comme reflets de l'expérience du médecin concernant le suivi au long cours de patients âgés sous AVK ;
- la zone d'exercice comme reflet de l'offre de soins pouvant influencer sur les pratiques ;
- la participation à une étude sur la médecine générale dans l'année (médecin disposé à exposer ses pratiques à la critique) ;
- et deux items subsidiaires pour décrire le profil des médecins « non répondeurs » à savoir leur lieu d'exercice et la pratique d'une activité complémentaire.

Le questionnaire des médecins « non-répondeurs » est présenté dans ci-après.

#### **QUESTIONNAIRE « NON-REPONDEURS »**

- Sexe :  M  F
- Année d'installation en cabinet : 19.....
- Zone d'exercice :  zone urbaine  zone rurale  zone semi-rurale
- Quel est le pourcentage de sujets de plus de 75 ans dans votre patientèle ? ..... %
- Avez-vous participé à une étude concernant la médecine générale dans l'année ? OUI / NON
- Lieux d'exercice :  
 ambulatoire pure  cabinet + hôpital  cabinet + EHPAD (coordinateur)
- Avez-vous une activité complémentaire (mésothérapie, acupuncture,...) ? OUI / NON

## **1.2. Élaboration de l'échantillon des médecins**

Nous avons choisi de réaliser l'enquête dans un département d'Ile de France présentant les deux caractéristiques suivantes : forte proportion de patients de plus de 75 ans et présence de zones semi-rurales ou rurales. Paris est la zone de l'Ile de France à plus forte densité de patients âgés (8,2%, Insee 2005) mais a été exclue du fait de l'importance de l'offre de soins. Ce choix a été motivé par l'hypothèse suivante : les pratiques des médecins généralistes sont susceptibles de varier en fonction de la proximité du laboratoire d'analyse médicale pour le patient ou de l'isolement médical de celui-ci. Notre choix s'est porté sur le

département du Val de Marne qui héberge 6,6 % des personnes de plus de 75 ans d'Ile de France d'après le recensement Insee de 2005.

Nous avons ensuite établi une liste de 500 médecins à partir des données disponibles sur le site de l'Ordre des Médecins, en réalisant une recherche avancée avec les critères suivants : discipline exercée « médecine générale », région « Ile-de-France » (IDF) et département « Val-de-Marne ». Nous avons donc obtenu une liste aléatoire des médecins généralistes du Val de Marne (<http://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire>). Etaient exclus de cette liste : les médecins identifiés comme remplaçants car nous ne disposions pas de leur lieu d'exercice ni de leurs coordonnées, les médecins exerçant dans des administrations (centre pénitentiaire, conseil général...) ou entreprises, en PMI/crèche, au planning familial, en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou à l'Etablissement Français du Sang (EFS).

Parmi ces 500 médecins généralistes tirés au sort, nous avons retenu les 170 premiers médecins de la liste avec leurs coordonnées téléphoniques, leur lieu d'exercice et l'existence éventuelle d'une discipline complémentaire d'exercice. Ce chiffre de 170 médecins s'explique par la réalisation conjointe d'une autre enquête sur la qualité de gestion au domicile des AVK par les patients de plus de 75 ans eux-mêmes, dont l'objectif était d'inclure 500 patients, chiffre calculé pour permettre d'évaluer l'incidence des accidents hémorragiques sous traitement (Bruggeman-Naline 2011) ; chaque médecin devait en effet fournir, avec leur consentement, les coordonnées de 3 de ses patients âgés traités par AVK.

### **1.3. Réalisation pratique de l'enquête**

L'enquête a été menée de décembre 2010 à mars 2012. J'ai moi-même contacté par téléphone chaque médecin en me présentant comme interne en médecine générale réalisant une enquête sur la gestion ambulatoire des AVK chez les patients âgés.

Ont été exclus 5 médecins n'exerçant plus la médecine générale lors de l'enquête ou déclarant ne pas avoir de patient de plus de 75 ans traité par AVK dans leur patientèle.

Parmi les 165 médecins restants, 105 médecins ont été considérés comme « non réponders » car ils n'étaient pas joignables après 3 appels ou ils ont refusé de participer à l'enquête. Pour ceux qui étaient joints mais qui refusaient, j'utilisais le questionnaire « non-répondeur » quand le médecin m'en laissait la possibilité, en cochant les cases du questionnaire « non répondeur » au fur et à mesure des réponses.

Au total, 60 médecins ont effectivement participé à l'enquête (taux de réponse = 36%). Pour ceux-ci, le questionnaire était lu question par question et les réponses étaient retranscrites directement sur un questionnaire papier où il me suffisait de cocher les cases correspondantes. J'ai ensuite retranscrit les réponses dans un tableur Excel, en codant les réponses sous forme numérique.

## **1.4. Analyse des données**

### ***1.4.1. Analyse descriptive***

Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse descriptive de l'adéquation des pratiques des médecins aux recommandations professionnelles (HAS 2008). Cette analyse a été faite pour chacun des items suivants : délai de contrôle de l'INR en cas d'hémorragie non grave, gestion d'un surdosage en AVK, gestion d'un traumatisme crânien sous AVK, gestion et connaissance des interactions médicamenteuses.

Pour ce qui concerne le délai de contrôle de l'INR en cas d'hémorragie mineure, la seule bonne réponse était la réalisation d'un INR le jour même. Pour cet item, chaque médecin pouvait donc obtenir une note de 0 ou 1.

Pour ce qui concerne la gestion du surdosage, les critères évalués dépendaient de la situation clinique en termes d'intensité du surdosage (INR 3-4, 4-6 et >6) :

- adaptation de la dose de l'AVK et délai de contrôle pour INR 3-4. A noter que dans ce cas, les recommandations précisent uniquement qu'il ne faut ni arrêter la prise du soir ni administrer de vitamine K. Les deux réponses « maintien du traitement à l'identique » et « diminution de la dose de l'AVK » étaient donc admises.
- Arrêt ou non du traitement AVK et délai de contrôle pour INR 4-6.
- Utilisation ou non de vitamine K et délai de contrôle pour INR >6.

Pour chacune de ces situations le score de bonnes réponses pouvait donc être de 0, 1 ou 2. Pour l'item «gestion du surdosage » chaque médecin pouvait donc obtenir une note globale de bonnes réponses entre 0 et 6. A noter que certains médecins répondaient seulement qu'ils hospitalisaient le patient en surdosage sans gérer eux-mêmes. Ces réponses étaient notées séparément et la gestion du surdosage n'était considérée ni valide ni fausse (case vide dans le tableur).

Pour ce qui concerne la gestion d'un traumatisme crânien sous AVK, la seule connaissance testée était la nécessité ou non d'hospitaliser le patient pour réaliser un scanner cérébral et assurer la surveillance clinique. Pour cet item, chaque médecin pouvait donc obtenir une note de 0 ou 1.

Pour ce qui concerne la gestion des interactions médicamenteuses, le questionnaire comportait 3 questions pour lesquelles la réponse était soit bonne soit mauvaise (cf questionnaire annexe 1). Pour cet item, chaque médecin pouvait donc obtenir une note entre 0 et 3.

Pour l'ensemble des connaissances testées par le cas clinique, une note sur 11 était donc attribuée à chaque médecin.

#### ***1.4.2. Analyse statistique***

Dans un second temps, nous avons recherché un lien statistique entre les caractéristiques des médecins et la note globale obtenue au questionnaire. Etait prévue une première phase d'analyse univariée par un test de Spearman pour les variables quantitatives et un test de Mann et Whitney pour les variables qualitatives. Les données liées à la note globale avec un seuil de significativité à 0,10 devaient être ensuite entrées dans une analyse multivariée par régression pas à pas descendante. Cette analyse multivariée n'a finalement pas été possible puisque seule une des caractéristiques des médecins s'est avérée significative au seuil de 10% en analyse univariée.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS V9.2, par le Dr Jean-Louis Golmard du département de biostatistiques du CHU Pitié-Salpêtrière.

## 2. Résultats

### 2.1. Caractéristiques des médecins « répondeurs » et « non-répondeurs »

Le nombre de questionnaires « non-répondeurs » remplis au cours des entretiens téléphoniques est très faible (8/105) et ceux-ci sont bien souvent incomplets. Ces données n'ont donc finalement pas été analysées.

Pour ce qui concerne les médecins « répondeurs », leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

L'âge moyen des médecins « répondeurs » est de 50 ans (29 à 66 ans, médiane 52 ans). Il s'agit de 24 femmes et 36 hommes, plutôt expérimentés compte tenu d'une moyenne d'ancienneté d'installation de 19 ans. Seulement trois sont des remplaçants, tous depuis moins d'un an.

Aucun des interrogés n'exerce en zone rurale. La proportion de médecins exerçant en zone semi-rurale est très faible dans l'échantillon des médecins inclus (5/60 = 3%).

Pour les médecins ayant une activité hospitalière en sus de leur activité en cabinet, elles se répartit comme suit : consultation d'infectiologie ou de médecine, service d'accueil des urgences et régulation au Centre 15, consultation de cardiologie.

Les activités complémentaires exercées au cabinet par les interrogés sont les suivantes : médecine alternative (acupuncture et mésothérapie), orientation pédiatrique (crèche et centre pour enfant handicapé), phlébologie, médecine esthétique et expertise médicale pour des sociétés privées.

Les médecins qui déclarent participer à une FMC vont aussi à des congrès pour 15% d'entre eux, 4% participent à des groupes de pairs et 2% à des groupes Balint.

La moyenne de patients de plus de 75 ans dans la patientèle des médecins interrogés est de 17,1% (3 à 50%, médiane 15%). Cette donnée était obtenue par les médecins via leur logiciel de prescription ou indirectement via les calculs de la CPAM (statistiques annuelles).

**Tableau 3. Caractéristiques des médecins « répondeurs ».**

<i>Caractéristiques</i>	<i>Valeur</i>
<b>Données biographiques</b>	
Age (moyenne $\pm$ écart-type)	49,8 $\pm$ 9,6
Femmes (%)	40
Ancienneté d'installation (moyenne $\pm$ écart-type)	19,3 $\pm$ 9,8
<b>Conditions d'exercice</b>	
Activité libérale (%)	96,7
Secteur 1 (%)	90,0
Zone urbaine (%)	93,3
Zone semi-rurale (%)	6,7
Cabinet uniquement (%)	86,6
Cabinet + Hôpital (%)	11,7
Cabinet + EHPAD (%)	1,7
Activité complémentaire au cabinet (%)	18,3
<b>Activité de recherche / formation continue</b>	
Activité universitaire (%)	8,3
Maître de stage (%)	1,7
Participation à une FMC (%)	78,3
Participation à un groupe de pairs (%)	3,3
Participation à un groupe Balint (%)	1,7
Participation à une étude dans l'année (%)	33,3
<b>% de patients &gt; 75 ans dans la patientèle (moyenne <math>\pm</math> écart-type)</b>	<b>17,1 <math>\pm</math> 1,8</b>

## 2.2. Analyse descriptive des réponses au questionnaire

La note globale sur 11 est en moyenne de  $5,6 \pm 1,8$  avec un minimum de 2/11 et un maximum de 10/11.

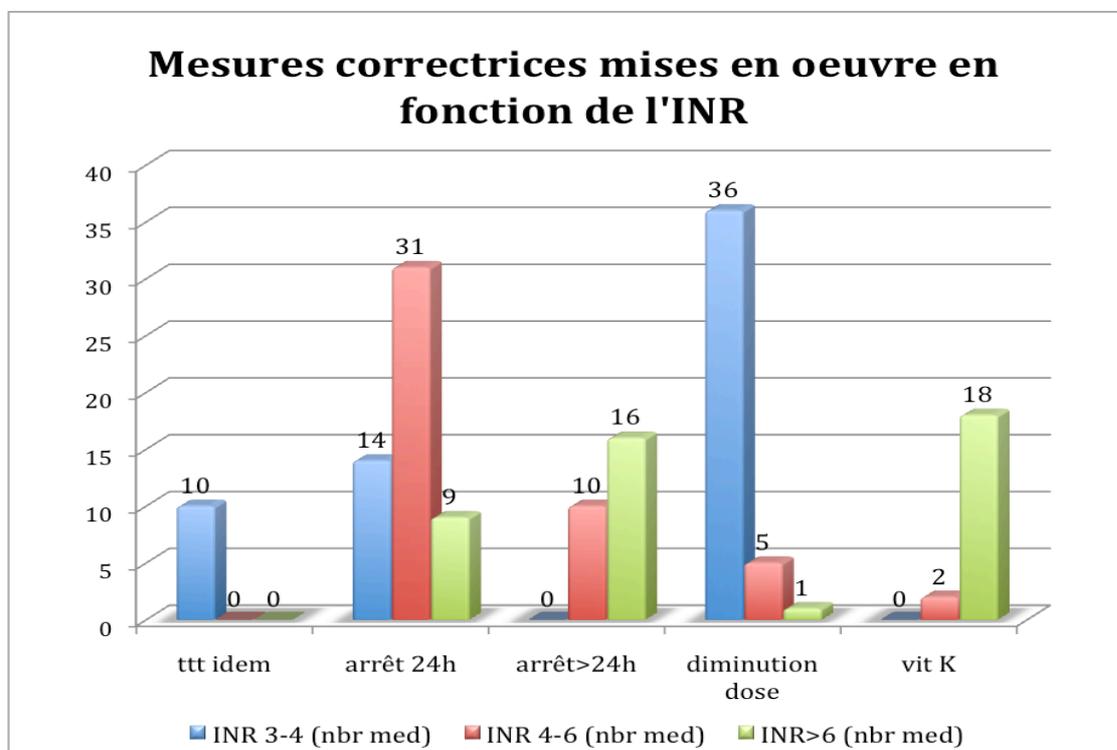
### 2.2.1. Délai de contrôle de l'INR en cas d'hémorragie mineure

Le pourcentage de bonnes réponses est de 65%. 28% des interrogés le contrôlent dans la semaine et 7% ne modifient pas le rythme de contrôle habituel des INR chez un patient habituellement dans la cible.

### 2.2.2. Gestion du surdosage

La note globale moyenne sur 6 concernant la gestion d'un surdosage est de  $2 \pm 1$  (minimum 0/6 et maximum 5/6).

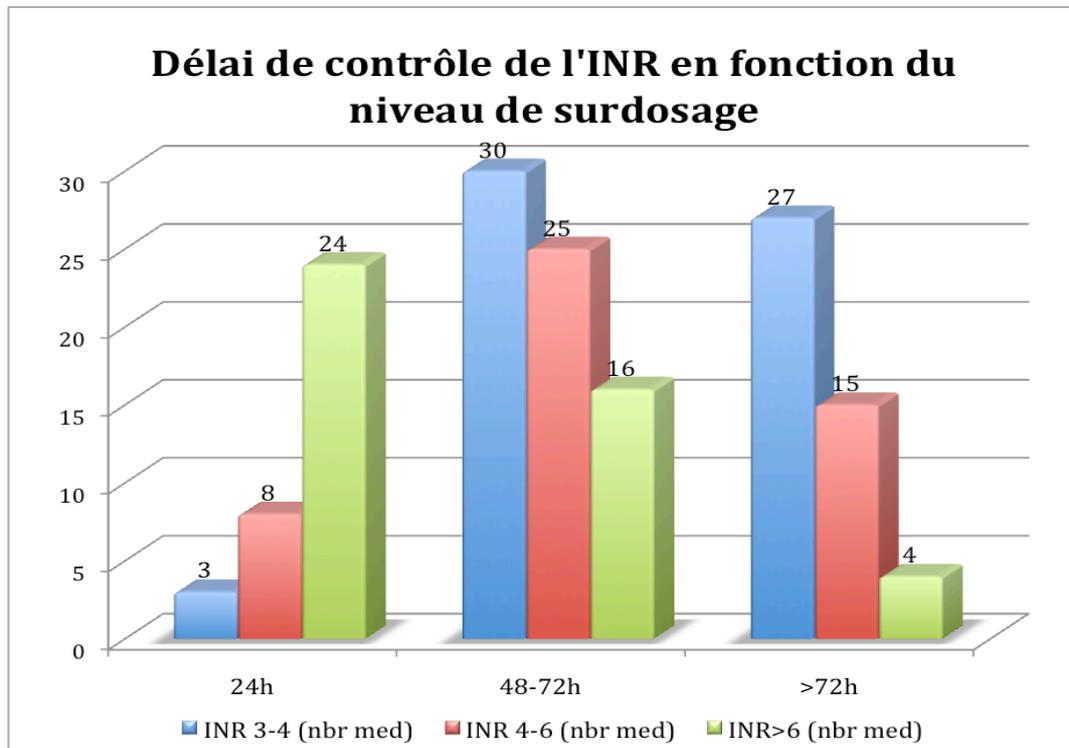
Les mesures correctrices préconisées par les interrogés en fonction du niveau de surdosage (INR 3-4 en bleu, 4-6 en rouge et INR>6 en vert) sont résumées dans le graphique suivant :



ttt = traitement

nbr med = nombre de médecins

Les délais de contrôle de l'INR en fonction du niveau de surdosage sont résumées dans le graphique suivant :



nbr med = nombre de médecins

Pour la gestion d'un surdosage avec INR 3-4, le pourcentage de réponses entièrement bonnes est de 2%, avec 77% de bonnes réponses pour les mesures correctrices mais seulement 5% de bonnes réponses pour le délai de contrôle de l'INR.

Pour ce qui concerne la gestion d'un surdosage avec INR 4-6, le pourcentage de réponses entièrement bonnes est de 15%, avec 63% de bonnes réponses pour les mesures correctrices mais seulement 17% de bonnes réponses pour le délai de contrôle de l'INR. L'hospitalisation était préconisée par un des médecins interrogés.

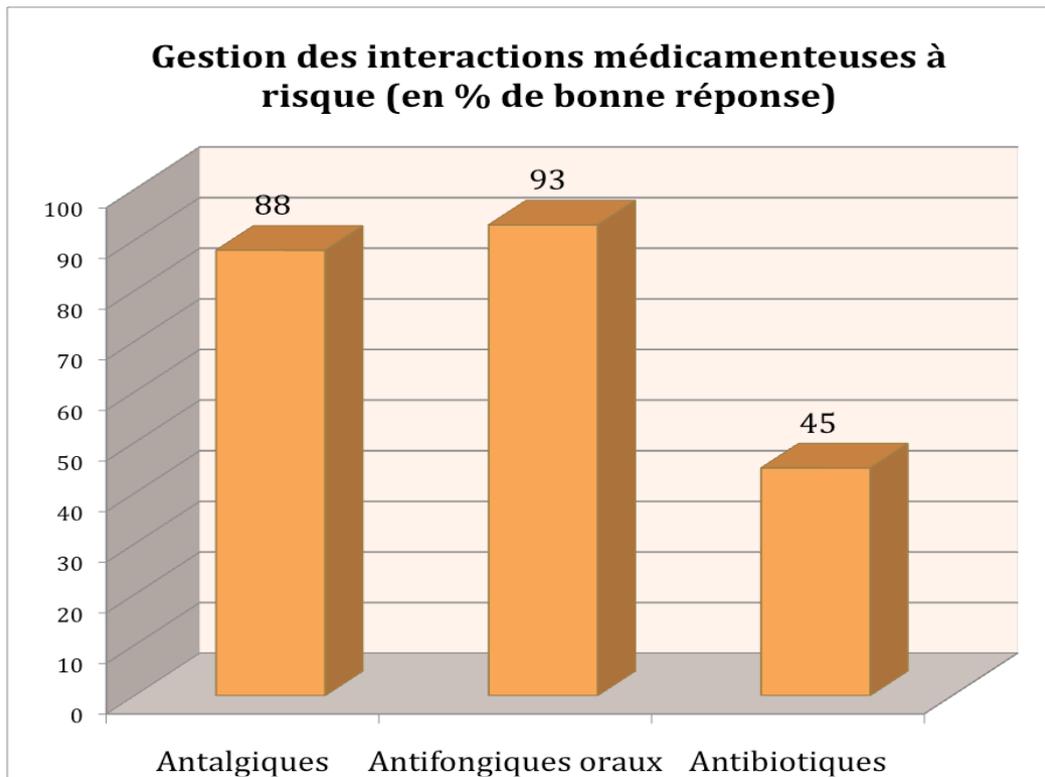
Pour ce qui concerne la gestion d'un INR >6, le pourcentage de réponses entièrement bonnes est de 22%, avec 30% de bonnes réponses pour l'administration de vitamine K et 40% de bonnes réponses pour le délai de contrôle de l'INR. L'hospitalisation était proposée par 38% des interrogés.

### **2.2.3. Gestion d'un traumatisme crânien sous AVK**

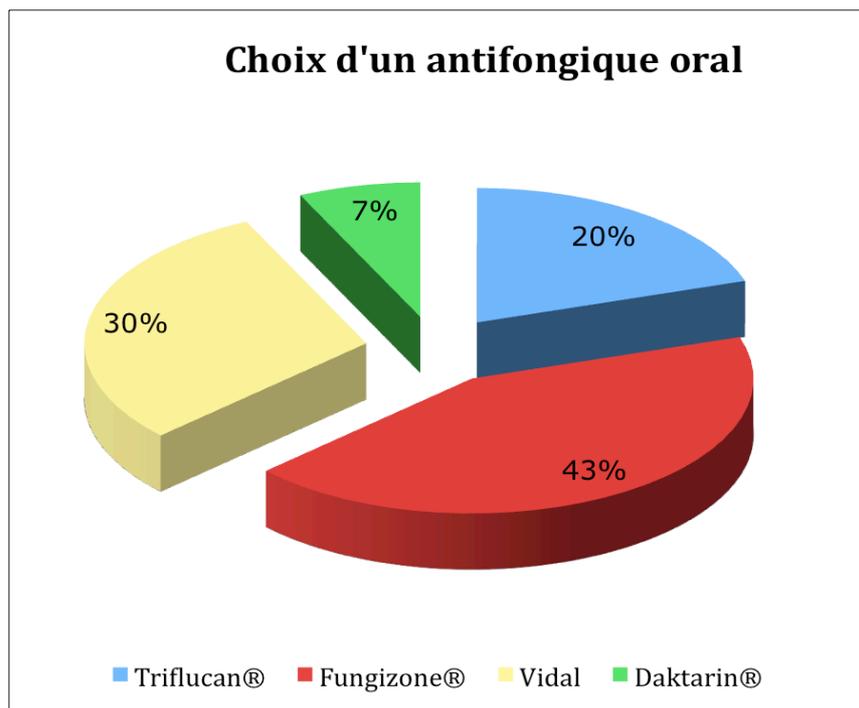
Le pourcentage de bonnes réponses pour ce qui concerne la gestion d'un traumatisme crânien sous AVK est de 40%.

### **2.2.4. Gestion des interactions médicamenteuses**

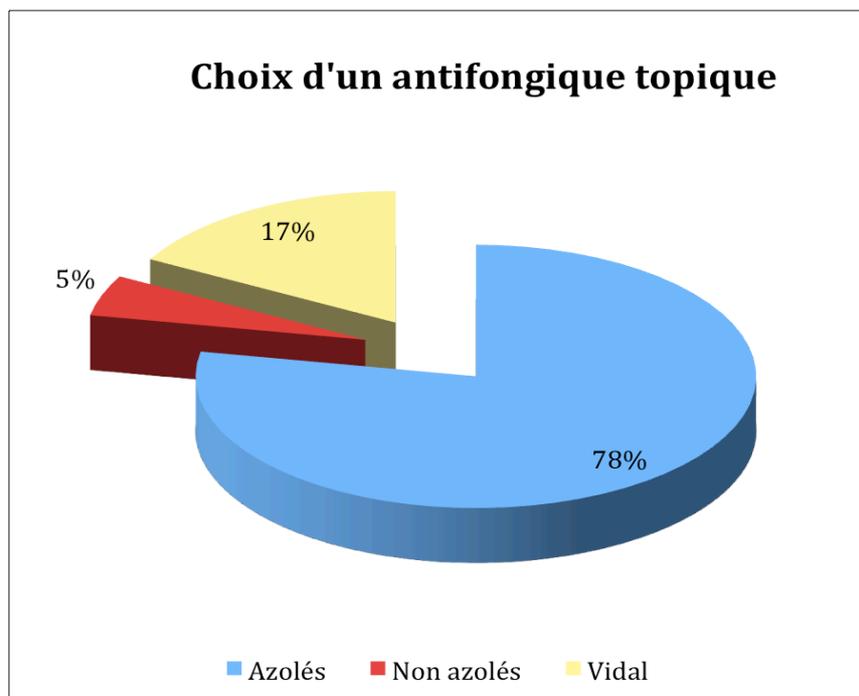
Le pourcentage de réponses entièrement bonnes pour la gestion des interactions médicamenteuses à risque est de 38% (détail des réponses dans le graphique ci-après).



Pour le choix d'un antifongique oral, les réponses se distribuent comme suit :



Seuls 17% des interrogés vérifient le risque d'interaction des AVK avec des antifongiques topiques avant de choisir le topique à prescrire.



### **2.3. Relation qualité des réponses / caractéristiques des médecins**

Les résultats de l'analyse des déterminants de la qualité du suivi ambulatoire d'un traitement AVK chez les patients de plus de 75 ans, qualité évaluée par la note globale obtenue au questionnaire, sont présentés dans le tableau 4. Seule la variable « zone d'exercice » est significativement liée à la qualité du suivi qui apparaît meilleure si le médecin exerce en zone semi-rurale ( $p = 0,015$ ).

**Tableau 4. Déterminants de la qualité du suivi ambulatoire.**

<i>Variable</i>	<i>Modalités</i>	<i>Note globale sur 11 (moyenne ± écart-type ; IC<sub>95</sub>)</i>	<i>p analyse univariée</i>
<b>Age</b>			0,29
<b>Sexe</b>	Féminin	5,8 ± 1,8 [5-7]	0,74
	Masculin	5,5 ± 1,8 [4-7]	
<b>Ancienneté d'installation</b>			0,75
<b>Type d'activité</b>	Libérale	5,6 ± 1,8 [4-7]	0,65
	Salariée	5,0 ± 1,4 [4-6]	
<b>Secteur</b>	1	5,7 ± 1,8 [4-7]	0,43
	2	5,0 ± 1,8 [3-7]	
<b>Zone d'exercice</b>	Urbaine	<b>5,5 ± 1,7 [4-6]</b>	<b>0,015</b>
	Semi-rurale	<b>7,8 ± 1,0 [7-8,5]</b>	
<b>Mode d'exercice professionnel</b>	Cabinet uniquement	5,5 ± 1,7 [4,5-6,5]	0,30
	Cabinet + Hôpital	6,6 ± 2,6 [4-9]	
	Cabinet + EHPAD	4,0*	
<b>Activité complémentaire au cabinet</b>	Oui	5,2 ± 2,2 [3-7]	0,53
	Non	5,7 ± 1,7 [5-7]	
<b>Activité universitaire</b>	Oui	6,0 ± 2,9 [4-8]	0,97
	Non	5,6 ± 1,7 [4-7]	
<b>Maître de stage</b>	Oui	3,0*	0,15
	Non	5,7 ± 1,8 [4-7]	
<b>Participation à une FMC</b>	Oui	5,5 ± 1,7 [4-6]	0,47
	Non	5,9 ± 2,0 [4-7]	
<b>Participation à une étude dans l'année</b>	Oui	5,2 ± 1,7 [4-6]	0,17
	Non	5,9 ± 1,8 [5-7]	
<b>% de patients &gt; 75 ans dans la patientèle</b>			0,86

\* Une seule donnée pour cette modalité de la variable.

## **3. Discussion**

### **3.1. Qualité du suivi ambulatoire des patients de plus de 75 ans sous AVK dans notre enquête**

La qualité du suivi des patients âgés traités par AVK dans cette étude peut être jugée comme moyenne (note globale moyenne = 5,6/11), principalement du fait d'une mauvaise gestion du surdosage (note moyenne = 2/5).

Ces résultats sont principalement liés au contrôle trop tardif des INR quand ce dernier revient hors zone thérapeutique. Cette donnée s'améliore néanmoins avec l'importance du surdosage (5% de bonnes réponses en cas d'INR entre 3 et 4, puis 17% entre 4 et 6, puis 40% au-delà de 6). De même, 65% des médecins interrogés contrôlent l'INR le jour même en cas d'hémorragie non grave, ce qui confirme la tendance à l'amélioration de la qualité de la prise en charge avec l'augmentation du risque hémorragique. Ces résultats concordent avec ceux de l'enquête Affssaps de 2003 : en cas d'INR supérieur à 4,5, le délai moyen de contrôle de celui-ci était de 7 jours (voire 21 jours dans un quart des cas), et il était de 10 jours en cas de sous-dosage (Affssaps 2004 [2]). Une étude récente sur la gestion ambulatoire d'un surdosage retrouve elle aussi une absence quasi systématique de contrôle de l'INR à 24h (Deal 2012). La rapidité de la communication laboratoire-médecin pourrait intervenir dans cet élément de qualité de gestion ambulatoire du traitement mais n'a pas été évaluée dans notre travail.

La recherche de la cause du surdosage était régulièrement évoquée par les médecins que nous avons interrogés. Si celle-ci ne modifie pas les règles de gestion d'un surdosage, sa recherche est en effet indispensable et participe à la qualité du suivi ambulatoire du traitement. Mais cette donnée n'était pas retenue comme critère de qualité dans notre enquête.

Si la qualité de gestion d'un surdosage est largement influencée par le délai de contrôle de l'INR, la connaissance des mesures correctrices de l'INR paraît également trop peu maîtrisée. Seuls 28% des interrogés administrent de la vitamine K en cas d'INR > 6, en l'absence de saignement extériorisé au moment de l'examen. La connaissance de la voie d'administration et de la dose de vitamine K n'a pas été étudiée dans l'étude. Si l'on peut incriminer des contraintes matérielles ou humaines dans le délai de contrôle des INR (disponibilité du laboratoire et/ou du médecin, acceptation par le patient d'un contrôle quotidien), il ne semble pas en être de même pour l'application des recommandations sur ces

mesures correctrices de l'INR en cas de surdosage. L'amélioration de ces pratiques ne peut donc passer que par une meilleure information et formation sur les recommandations actuelles.

Le fait que seuls 40% des médecins aient connaissance de la nécessité d'adresser à l'hôpital tout patient traité par AVK ayant présenté un traumatisme crânien renforce ce constat d'une méthode de diffusion peu efficace des recommandations professionnelles.

Ces résultats, reflets des connaissances des médecins généralistes sur les recommandations de l'HAS de 2008, sont d'autant plus préoccupants que notre méthode de recueil des données, à savoir une enquête téléphonique, comporte un biais notable : les médecins répondants acceptent d'exposer leurs pratiques et sont probablement plus disposés à une autoformation. En effet, 78% des interrogés participent à une FMC. Un médecin libéral consacre en moyenne 4 journées par an à de la FMC (Rapport IGAS 2008).

Pour ce qui est de la connaissance des co-prescriptions contre-indiquées (88% de bonnes réponses pour les antalgiques anti-inflammatoires et 93% pour les antifongiques oraux), la meilleure qualité des réponses peut s'expliquer pour partie par l'informatisation des cabinets médicaux avec notamment les logiciels d'aide à la prescription. Les rappels informatiques ont en effet fait la preuve de leur efficacité en matière de prévention en médecine générale, avec un effet d'apprentissage et de diffusion des recommandations professionnelles (ANAES 2000, Bloom 2005). Par ailleurs, la formation médicale initiale nous sensibilise aux risques d'interactions médicamenteuses et le réflexe de vérifier les données pharmacologiques des médicaments fait partie de notre pratique quotidienne (30% des interrogés vérifient dans le Vidal avant de prescrire un antifongique oral).

La vigilance par rapport aux co-prescriptions à risque de surdosage reste par contre à améliorer puisque seuls 45% des médecins de l'enquête modifient le rythme de surveillance des INR en cas d'initiation d'un nouveau traitement, comme les antibiotiques.

### **3.2. Pertinence des recommandations françaises de gestion d'un surdosage asymptomatique en population gériatrique**

Comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs d'instabilité d'un traitement par AVK sont multiples, a fortiori s'il est prescrit chez un patient âgé. Pour autant, la compliance

dans la population âgée ne semble pas moins bonne (Davis 2005), et ce d'autant qu'elle peut être assurée par une infirmière au domicile qui contrôle la prise des traitements. De ce fait, la prise en charge des surdosages en AVK devrait être plus aisée qu'en population générale.

Un contrôle quotidien de l'INR jusqu'à son retour en zone thérapeutique n'est pas exempt de contraintes diverses. Il n'en est pas moins indispensable dans cette population à plus haut risque hémorragique en cas de surdosage. Ces contraintes semblent aussi plus maîtrisables dans la population âgée : les prélèvements sont fréquemment réalisés au domicile et l'infirmière assure la continuité de l'information entre le laboratoire et le médecin.

Pour ce qui concerne l'administration de vitamine K orale, il existe une présentation pédiatrique buvable, dosée à 2 mg, plus simple d'utilisation en ambulatoire. Le respect de la dose est important puisqu'une antagonisation trop importante expose au risque de résistance à l'AVK au moment de la reprise du traitement (Van Geest-Daalderop 2007).

Les recommandations françaises et nord-américaines de gestion des surdosages reposent sur des études incluant très peu de patients âgés. Un schéma adapté à cette population est utilisé dans certains hôpitaux gériatriques (cf. tableau 5, protocole Charles Foix (APHP), Ivry-Sur-Seine).

**Tableau 5. Mesures correctrices proposées en fonction de l'INR, chez les patients âgés, en cas de surdosage asymptomatique (Pautas 2011).**

	<i>Mesure correctrice de l'INR</i>	<i>Délai de contrôle de l'INR</i>
<b>3 &lt; INR ≤ 3,5</b>	Pas de modification du traitement	24 heures
<b>3,5 ≤ INR &lt; 5</b>	Saut d'une (ou plusieurs) prise(s)	Toutes les 24 heures, jusqu'à un INR < 3
<b>5 ≤ INR &lt; 10</b>	Arrêt du traitement Administration de vit K orale 1 ou 2mg	Diminution de la dose à la reprise du traitement
<b>INR ≥ 10</b>	Arrêt du traitement Administration de vit K orale 5mg	12 heures ± renouvellement vit K, puis /24 heures jusqu'à un INR < 3

Dans ce schéma, l'arrêt du traitement intervient dès que l'INR est supérieur ou égal à 3,5. En effet, si le risque hémorragique augmente significativement pour un INR au-delà de 4,

la cinétique plus lente des AVK chez les patients âgés doit amener à être vigilant plus précocement. Le même raisonnement explique le seuil d'INR à 5 pour administrer de la vitamine K, seuil également évoqué dans les recommandations nord-américaines (Ansell 2008). L'utilisation de vitamine K est en effet plus efficace pour assurer un retour en zone thérapeutique en 24 heures et pourrait permettre de diminuer le risque hémorragique (Ageno 2005). Pour les patients âgés, une étude récente s'est intéressée à cette problématique du seuil d'INR pour lequel l'utilisation de vitamine K paraît raisonnable, en terme de retour rapide de l'INR dans la zone cible (Pautas 2011). Dans cette étude spécifiquement gériatrique (âge moyen 86 ans), était évalué à J+1 d'un surdosage avec INR entre 5 et 6, le retour de l'INR dans des zones de « sécurité » en terme de risque hémorragique (INR 1,8-3,2 ou INR 1,5-4,5). Le retour de l'INR dans ces zones souhaitées était nettement et significativement plus souvent obtenu chez les patients recevant 1 mg de vitamine K que chez ceux pour lesquels l'AVK avait été simplement stoppé.

Les critères de choix d'une gestion ambulatoire *versus* prise en charge hospitalière des surdosages asymptomatiques énoncés dans les recommandations françaises sont : l'âge du patient, l'existence d'un antécédent hémorragique et les comorbidités. L'âge chronologique considéré de façon isolée est un facteur de risque hémorragique controversé. Pour le choix de la structure la mieux adaptée à la gestion d'un surdosage avec ou sans hémorragie non grave, il semble plus adapté de tenir compte d'indices de fragilité comme évoqué en introduction et de sensibiliser les médecins à ce concept.

### **3.3. Facteurs explicatifs des connaissances et pratiques**

La seule caractéristique des médecins statistiquement liée à une meilleure qualité du suivi ambulatoire d'un traitement par AVK dans la population âgée est l'exercice en zone semi-rurale. Ces médecins étaient d'ailleurs un sous-groupe ayant un taux de participation de 80% (4 réponders sur 5) alors que le taux global de réponse au questionnaire est de 36%. Ce résultat, limité compte tenu de l'effectif très petit, est plutôt surprenant puisque dans l'enquête du CREDES de 2003 sur la variabilité des pratiques des médecins généralistes en matière de prescription d'antibiotiques en cas de rhinopharyngite, l'exercice en zone rurale était un facteur

de non réponse, ainsi que le sexe féminin, l'exercice en cabinet de groupe et le secteur 2 (Mousquès 2003).

Aucune autre variable ne ressort en analyse univariée, potentiellement du fait d'un effectif trop faible pour quelques caractéristiques pour lesquelles on note néanmoins quelques tendances.

Ainsi, l'écart des notes entre les médecins exerçant au cabinet (et/ou en EHPAD) et ceux ayant une activité mixte ville-hôpital pourrait s'expliquer par la participation de ces derniers aux staff et autres réunions de mise à jour sur les données actuelles de la science qui s'apparentent à des FMC, potentiellement plus nombreuses que dans le cadre d'un exercice uniquement au cabinet. Néanmoins, la FMC n'est pas apparue comme statistiquement liée à une meilleure qualité du suivi, avec même des moyennes plus élevées dans le groupe ne participant pas à des FMC.

Pour ce qui concerne l'impact de la participation à des activités universitaires, les effectifs étaient trop faibles pour permettre une analyse.

Si l'on compare ces résultats à ceux de la littérature sur les déterminants de la variabilité des pratiques en médecine générale en France, l'exercice en cabinet de groupe et l'exercice hors Ile de France (IDF) sont des facteurs associés à la qualité des prescriptions ou aux connaissances des médecins.

Dans l'enquête du CREDES sur la variabilité de prescription des traitements hypolipémiantes, l'exercice en groupe, hors IDF, et les âges extrêmes (pour le prescripteur) étaient statistiquement liés à une plus grande prescription des statines *versus* les autres hypolipémiantes (Mousquès 2001). La même différence entre médecins d'IDF et hors IDF est retrouvée dans l'enquête Epi-BCG réalisée à partir d'un réseau de médecins généralistes sentinelles : la connaissance des recommandations concernant la vaccination sur le BCG était meilleure dans le groupe des médecins hors IDF (INSERM Rapport Epi-BCG, 2010). Outre la meilleure connaissance des recommandations par les médecins, la détention d'un diplôme ou d'une capacité universitaire en maladies infectieuses et l'exercice en PMI/crèche étaient significativement liés à une meilleure couverture vaccinale des enfants. Cette association s'explique par un pourcentage de patients concernés par la problématique de l'éligibilité à la vaccination par le BCG plus important dans la patientèle de ces médecins, d'où une meilleure information et formation sur cette question. Notre enquête n'a pas permis de mettre en

évidence une association identique entre le pourcentage de patients âgés dans la patientèle du médecin interrogé et la moyenne obtenue au questionnaire.

Les études évaluant la variabilité de prescription des antibiotiques en cas de rhinopharyngite (CREDES 2003) et en cas d'angine (Le Breton 2010) retrouvent des « déterminants médecins » différents. Dans la première les médecins les moins prescripteurs participaient à une FMC et/ou à un réseau de soins ; l'exercice en zone rurale, un volume d'actes important et un nombre important de visiteurs médicaux par mois (plus de 10) étaient en revanche des facteurs de surprescription. L'exercice en cabinet de groupe n'était pas statistiquement lié à un type de prescription, à l'inverse du résultat observé dans le cas de l'angine où le volume de prescription d'antibiotiques était moins élevé en cas d'exercice en groupe. Il n'existait pas de lien avec l'âge, le sexe ou la zone d'exercice du médecin dans le cas des angines.

L'étude des « déterminants médecins » de la variabilité des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons en médecine ambulatoire a quant-à elle identifié les variables suivantes : l'âge, le sexe, la zone d'exercice, l'exercice en groupe et la participation à une FMC (dont les groupes de pairs et les visiteurs médicaux) (Beaubeau-Gauthier 2006). Cette enquête n'avait pas pour but d'évaluer la qualité des pratiques, simplement de décrire les facteurs les influençant.

Les données actuelles de la littérature portent principalement sur les déterminants de la variabilité des prescriptions en médecine générale malgré l'existence de recommandations professionnelles. Notre enquête n'a pas permis de mettre en évidence de déterminants de la qualité du suivi ambulatoire d'un traitement par AVK au long cours dans la population âgée. Un complément d'étude, afin d'augmenter la taille de l'échantillon, pourrait permettre de mieux identifier les « déterminants médecins » de la qualité de ce suivi et ainsi de cibler les actions de formation futures.

### **3.4. Outils d'amélioration de la qualité du suivi ambulatoire chez les patients âgés**

#### ***3.4.1. Amélioration des pratiques professionnelles***

Les résultats de cette étude révèlent un défaut de diffusion des recommandations professionnelles, trop peu appliquées. Seul un médecin généraliste sur trois se réfère aux

recommandations en cas d'INR supérieur à 4 et leur lecture ne semble pas modifier la prise en charge (Deal 2012). Comment améliorer l'impact des recommandations sur les pratiques ? Quels sont les autres outils d'amélioration des pratiques professionnelles ayant fait la preuve de leur efficacité ?

Pour ce qui concerne la diffusion des recommandations, les différentes études évaluant leur impact sur les pratiques montrent qu'une diffusion simple est inefficace. Les visites au cabinet et les procédures de rappel (« feedback ») ou d'alerte lors de la prescription (« reminders ») sont les plus efficaces avec un effet d'apprentissage sur la durée (Anaes 2000).

La formation médicale continue est un outil plus performant d'amélioration des pratiques professionnelles (Bloom 2005). La littérature sur les modalités de FMC, principalement étrangère, a montré la supériorité des formations interactives sur les formations didactiques « descendantes » (présentations, cours...) (Anaes 2000, IGAS 2008). Ce constat a conduit à privilégier les activités relevant de l'évaluation des pratiques afin d'assurer un développement professionnel continu. Les activités ayant fait la preuve d'un impact sur les pratiques rejoignent celles évoquées précédemment pour la diffusion des recommandations : visites au cabinet (O'Brien 2007), « audit-feedback » avec un impact intéressant de l'association d'un « feedback » verbal et écrit (Ivers 2012), et les groupes de travail ou sessions de formation interactives (Forsetlund 2009).

Une des modalités actuellement privilégiée par la HAS en médecine générale est le groupe d'échanges de pratique (ou groupe de pairs) qui a montré une amélioration des connaissances des participants et constitue la méthode de choix pour l'évaluation des pratiques professionnelles. Dans notre enquête, seuls deux des médecins interrogés participaient à un groupe d'échanges de pratique (plus jeunes, exerçant en cabinet de groupe). Le groupe est constitué de professionnels médicaux ayant la même activité. Chacun y participe sur la base du volontariat. Il permet aux médecins d'analyser leurs pratiques, de les confronter, afin de les adapter aux recommandations actuelles de la science (démarche « Evidence Based Medicine »). Chaque participant qui le souhaite soumet une situation clinique problématique ; une recherche bibliographique sera alors réalisée sur le thème abordé et les résultats seront soumis à l'ensemble des participants à la session suivante. Le thème abordé ne doit pas systématiquement être illustré par une situation clinique. C'est un lieu d'échange qui permet de se tenir informé de l'évolution des connaissances. Chaque

participant s'engage à pouvoir justifier ses informations à partir de données scientifiques reconnues (revues à haut niveau de preuve, recommandations professionnelles actualisées...).

### ***3.4.2. Amélioration spécifique du suivi des AVK***

Outre l'amélioration globale des connaissances et des pratiques des médecins, il existe des outils d'amélioration de la qualité du suivi ambulatoire des AVK qui peuvent aider le prescripteur.

- Auto-surveillance de l'INR

Les dispositifs d'auto-mesure de l'INR constituent un outil intéressant d'amélioration du suivi ambulatoire d'un traitement par AVK. Ils peuvent être utilisés par le patient lui-même, ou par son infirmière ou l'aidant principal en cas d'incapacité du patient, comme pour l'autosurveillance glycémique. La technique de l'auto-mesure de l'INR repose sur les mêmes principes que ceux de l'auto-mesure de la glycémie : prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt, déposée sur une bandelette ensuite insérée dans un lecteur. Le résultat peut être exprimé en pourcentage du TP ou en chiffre d'INR.

Une méta-analyse de 14 études randomisées a montré une diminution significative des accidents thrombo-emboliques, des saignements majeurs et de la mortalité avec cet outil (Heneghan 2006). Si dans ces études 62% des patients avaient été exclus du fait d'une incapacité à gérer seul cette autosurveillance (principalement des patients âgés), d'autres études ont montré une augmentation du TTR, y compris chez les plus de 65 ans (Heidinger 2000, Khan 2004). Cependant, une revue récente de la littérature conclut qu'il n'y a pas de preuve significative d'un avantage à l'utilisation de ce type de dispositifs en médecine ambulatoire, que ce soit en terme d'amélioration de santé ou d'amélioration du rapport coût-efficacité (Gialamas 2010).

Reste une limite à l'utilisation de ce dispositif : sa fiabilité. Plusieurs études ont en effet retrouvé une variabilité des résultats entre le dispositif d'autosurveillance et le laboratoire ou entre les dispositifs eux-mêmes, différence qui peut avoir un impact thérapeutique (Kitchen 2006, Jespersen 2010). La revue de Gialamas constate aussi que la fiabilité de ces dispositifs n'est pas comparable à celle des tests de laboratoire.

La HAS a émis en 2007 un avis favorable à l'utilisation de l'auto-surveillance de l'INR mais uniquement chez les enfants, du fait de problématiques propres à la population pédiatrique (maintien en zone cible difficile, problème de l'abord veineux...) (HAS 2008).

Une utilisation de ces dispositifs comme simple outil d'auto-mesure est simplement envisagée dans le rapport qui cite notamment les patients en EHPAD. Le rapport se dit néanmoins favorable au développement d'un tel dispositif pour les patients sous traitement pendant plus d'un an, à condition qu'ils participent à un programme d'éducation thérapeutique, paramètre indispensable pour une auto-surveillance de qualité. L'auto-surveillance implique non seulement une auto-mesure raisonnée de l'INR mais aussi une adaptation thérapeutique par le patient ou son aidant, ou son infirmière. Dans les pays où l'auto-surveillance de l'INR est utilisée, elle est en effet couplée à une éducation des patients et/ou aidants, notamment dans le cadre des cliniques des anticoagulants (CAC). Le rapport de la HAS de 2008 met l'accent sur la priorité actuelle qui est de développer de tels programmes ou structures avant de pouvoir envisager la diffusion de cette auto-surveillance.

- Education thérapeutique et cliniques des anticoagulants

La nécessité de développer des programmes d'éducation thérapeutique sur les traitements anticoagulants ou la mise en place de CAC était déjà soulevée en 2006 alors que la première expérience française avait débuté en 1998 à Toulouse (Boccalon 2006). Les CAC ont une double mission : d'une part assurer l'éducation thérapeutique du patient ou de l'aidant (partenariat infirmier-médecin-biologiste), et d'autre part assurer le suivi et l'équilibration au long cours du traitement. Ces cliniques disposent de logiciels d'adaptation du traitement anticoagulant qui calculent la modification de dose, si elle est nécessaire, et la date du prochain INR.

La revue systématique de 67 études retrouve une amélioration du TTR lorsque la surveillance du traitement est assurée par une CAC ou une structure assimilée (Van Walraven 2006). L'étude rétrospective internationale ISAM a montré que le TTR était meilleur dans les deux pays où ces structures existaient (Ansell 2007). Mais les résultats des deux études prospectives randomisées ont été décevants puisqu'elles n'ont pas mis en évidence de différence significative sur la survenue d'une hémorragie grave ou d'un accident thrombo-embolique (Matchar 2002, Wilson 2003). En revanche, l'étude de Wilson a mis en évidence une différence significative en termes d'amélioration du TTR (82% vs 76%,  $p = 0,034$ ). Pour certains auteurs, l'utilisation des logiciels d'aide à l'équilibration du traitement évoqués précédemment permet d'améliorer le TTR et de diminuer les événements indésirables, à condition d'être utilisés dans le cadre du suivi d'un traitement préalablement équilibré (Poller 2008). Une étude française, spécifiquement gériatrique et menée en milieu hospitalier, a aussi

montré une amélioration de l'équilibre des traitements AVK par l'utilisation d'une prescription aidée d'un logiciel informatique d'adaptation des doses et des fréquences de contrôle des INR (Gouin-Thibault 2010). Ce constat d'une amélioration des pratiques en cas de consignes informatisées n'est pas sans rappeler les bons résultats observés dans notre enquête pour la question portant sur les co-prescriptions contre-indiquées ; ces bons résultats peuvent s'expliquer par l'existence de systèmes d'alerte informatisés. On peut donc émettre l'hypothèse d'une amélioration de l'équilibration ambulatoire du traitement en cas d'utilisation d'un logiciel d'aide à l'adaptation de la dose de l'AVK, comme celui utilisé dans les CAC.

Pour s'intégrer au système français, on peut imaginer que les CAC aient d'une part une fonction d'éducation thérapeutique et, d'autre part, un rôle de conseil auprès du médecin généraliste par le moyen du logiciel d'adaptation thérapeutique qui formule une recommandation, que le médecin peut suivre ou non. Le débat sur les modalités de mise en place des CAC en France ne doit pas retarder la mise en place de structures d'éducation thérapeutique accessibles à tous.

### **3.5. De nouvelles perspectives liées aux nouveaux anticoagulants ?**

L'arrivée de nouveaux anticoagulants utilisables par voie orale pourrait améliorer la problématique de la gestion complexe des traitements par AVK. Certains de ces nouveaux anticoagulants (dabigatran et rivaroxaban) ont récemment obtenu leur autorisation de mise sur le marché pour la prévention au long cours des complications thrombo-emboliques secondaires à la FA. Ils représentaient 2% des anticoagulants oraux prescrits en France en 2011, très majoritairement dans le cadre de la prévention des pathologies thrombo-emboliques veineuses en milieu chirurgical, avant l'extension de leur indication à la FA (Ansm 2012). Dans l'état actuel des connaissances, ils ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique avec adaptation posologique, du fait d'une marge thérapeutique beaucoup moins étroite que celle des AVK.

Si ces molécules semblent très séduisantes, elles partagent cependant certaines problématiques avec les AVK : risque de surdosages liés à des interactions médicamenteuses

(moins nombreuses qu'avec les AVK), risque hémorragique globalement identique en terme de fréquence. Elles ont même une problématique spécifique du fait de leur faible durée d'action anticoagulante : l'observance du traitement est primordiale, avec pour certaines molécules la nécessité de deux prises quotidiennes. S'il existe pour les AVK une mesure biologique standardisée permettant de surveiller cette observance et l'équilibre du traitement, ce n'est pas encore vrai pour les nouveaux anticoagulants. Qui plus est, il n'existe pas encore d'antidote pour ces nouveaux traitements, ni de recommandations en cas de geste chirurgical urgent. Des solutions sont en cours d'évaluation (cf. tableau 6).

**Tableau 6. Surveillance du risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux sur le marché en France (Ansm 2012).**

<i>Produits</i>	<i>Evaluation de l'anticoagulation si nécessaire par</i>	<i>Antidote</i>
<b>Dabigatran</b>	Temps de thrombine dilué, temps d'écarine et TCA	dialyse envisageable
<b>Rivaroxaban</b>	Tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés	charbon actif

Il pourrait être important, en utilisation ambulatoire de ces nouveaux anticoagulants, d'avoir à disposition un outil d'évaluation de l'effet thérapeutique, principalement pour certaines populations de patients (patients âgés, insuffisants rénaux...). Pour exemple, le Japon a émis une alerte en 2011 suite à la survenue d'accidents hémorragiques fatals chez des patients âgés de petit poids, ce qui a conduit à une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du dabigatran : médicament contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, nécessité d'adapter la posologie du traitement en cas d'insuffisance rénale et surveillance de la fonction rénale sous traitement. En attente de données spécifiques pour les patients les plus fragiles en terme de risque hémorragique, l'évaluation du risque préalable à l'initiation du traitement prend globalement en compte les mêmes paramètres que pour les AVK, avec une attention particulière à la fonction rénale et au poids du patient (risque accru si inférieur à 50 kg).

### III. Conclusion

Notre enquête avait pour objectifs d'évaluer la qualité de la gestion ambulatoire des traitements par AVK chez les patients âgés, à travers l'évaluation des connaissances des médecins généralistes par un cas clinique, puis de chercher d'éventuels déterminants de la qualité de cette gestion. Le médecin généraliste est un acteur central de l'équilibration des traitements AVK au long cours avec un objectif double : prévenir les complications thrombo-emboliques autant que les complications hémorragiques. Notre enquête était centrée sur la prévention des complications hémorragiques, du fait de l'existence d'un référentiel français récent que constituent les recommandations professionnelles publiées en 2008 par la HAS.

Le choix de cibler des patients de plus de 75 ans s'explique par la fréquence d'utilisation des AVK dans cette population, du fait de l'augmentation des pathologies cardiovasculaires et thrombo-emboliques avec l'âge. Il s'agit aussi d'une population fragile, à plus haut risque iatrogène, avec notamment une augmentation du risque hémorragique en cas de surdosage en AVK.

La connaissance globale évaluée dans notre enquête s'est avérée moyenne (note globale moyenne = 5,6/11), notamment du fait d'une mauvaise gestion du surdosage (note moyenne = 2/5), résultats concordants avec le constat d'un délai trop long de contrôle de l'INR en France en cas de surdosage (Affssaps 2004 [2]). La méconnaissance des recommandations en cas de traumatisme crânien sous AVK est aussi très fréquente, avec seulement 40% des médecins qui sauraient les appliquer. En revanche, la connaissance des associations médicamenteuses contre-indiquées s'est avérée très bonne (88% pour les antalgiques anti-inflammatoires et 93% pour les antifongiques oraux).

Seul l'exercice en zone semi-rurale est apparu significativement lié à une meilleure connaissance globale, résultat plutôt surprenant si on le compare aux données françaises sur les déterminants des prescriptions des médecins généralistes. L'interprétation de ce résultat est cependant prudente, compte tenu de la petite taille de l'échantillon de notre enquête, qui s'est, de plus, déroulée sur une zone de proche banlieue parisienne.

Les résultats de notre enquête semblent indiquer une mauvaise diffusion des recommandations professionnelles et sont le reflet du faible impact de cet outil d'amélioration des pratiques professionnelles. D'autres méthodes de formation continue et d'évaluation des

pratiques professionnelles méritent notre attention, en particulier la participation à un groupe d'échanges de pratique ou groupe de pairs. Affiner les déterminants de la qualité du suivi ambulatoire d'un traitement par AVK, notamment en poursuivant cette enquête, permettrait de cibler les thèmes et objectifs des actions de formation sur cette problématique.

Outre la nécessité d'améliorer les connaissances des médecins en ce qui concerne le suivi d'un traitement par AVK, il existe des outils intéressants d'aide à la prescription. Ces outils, qui ont fait la preuve de leur efficacité dans d'autres pays où ils sont utilisés en routine (auto-mesure de l'INR, logiciels informatisés d'adaptation thérapeutique), doivent cependant être associés à une démarche d'éducation thérapeutique du patient ou de son aidant. Le patient est en effet l'autre acteur incontournable de la qualité du suivi au long cours d'un tel traitement, dont le bénéfice reste supérieur aux risques en population gériatrique. Les structures d'éducation thérapeutique sont encore peu développées en France pour ce qui concerne le suivi des AVK.

La disparition des problématiques d'équilibration ambulatoire des traitements anticoagulants au long cours, avec l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux, est une perspective séduisante qui doit cependant être pour le moment modérée. Il persiste en effet des problématiques d'interactions médicamenteuses et d'observance, observance qui doit toujours être stricte, voire plus stricte qu'avec les AVK. Par ailleurs, certaines précautions d'emploi touchent spécifiquement la population âgée (insuffisance rénale et petit poids). La bonne connaissance du maniement des anticoagulants par les médecins généralistes et par les patients reste donc une problématique d'actualité.

# Bibliographie

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : facteurs de risque. Enquête menée avec les Services de Neurochirurgie français par l'Association des CRPV. Saint-Denis La Plaine : *AFFSAPS* ; 2000
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. Etude de 2003. Saint-Denis La Plaine : *AFFSAPS* ; 2004 [1]
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Suivi biologique du traitement par antivitamine K. Etude de 2003. Etude menée auprès des laboratoires d'analyse médicale par l'Affssaps. Saint-Denis La Plaine : *AFFSAPS* ; 2004 [2]
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Saint-Denis La Plaine : *AFFSAPS* ; Septembre 2008
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. ANAES ; Janvier 2000
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. *ANSM* ; Juillet 2012
- Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:730-42
- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palreti G. Oral Anticoagulation Therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: the American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S
- Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001927
- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9
- Alexandra JF, Pautas E, Gouin-Thibault I, Loriot MA, Siguret V. Overanticoagulation with coumarin and cutaneousazole therapy. *Ann Intern Med* 2008;148:633-5
- American Geriatrics Society (AGS) Guidelines. The use of oral anticoagulants on the older people. *J Am Geriatric Soc* 2002;50:137-42

- Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004;126:204S-233S
- Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:83-91
- Ansell J, Hirsh J, Hylek F, Jacobson A, Growther M, Palaretti G. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S
- Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GDO, Scott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2004;2:1873-8
- Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient educational and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002;87:1081-6
- Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189-92
- Beaubeau-Gauthier K. Existe-t-il une variabilité dans la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons ? Tentative d'étude des déterminants de cette variation en médecine générale. 80p. Th. D : Médecine : Poitiers : 2006 ; n°1004
- Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008;100:1052-7
- Belleli G, Bianchetti A, Trabucchi M. Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation. Comprehensive geriatric evaluation should be routine before treatment is started. *BMJ* 2000;321:1156
- Bellest L, Eschwege V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46:528-34
- Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:687-95
- Bloom BS. Effects of continuing medical education on improving physician clinical care and patient health: a review of systematic reviews. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:380-5

- Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey, Man-Son-Hing M. The risk of hemorrhagic complications in hospital in patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J* 2005;3:1
- Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetics aspects. *Semin Hematol* 1978;15:19-26
- Brown CH III, Natelson EA, Bradshaw W, Williams TW Jr, Alfrey CP Jr. The hemostatic defect produced by carbenisillin. *N Engl J Med* 1974;291:265-70
- Bruggeman-Naline Charlotte. Enquête sur la qualité de la gestion au domicile des anticoagulants oraux chez les personnes âgées de plus de 75 ans. 60p. Th. D : Médecine : Paris Descartes : 2011 ; n°185
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC Guidelines. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJ, Vandenbroucke JPG, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7
- Cazenave JP, Packham MA, Guccione MA, Mustard JF. Effects of penicillin G on platelet aggregation, release, and adherence to collagen. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973;142:159-66
- Chern HD, Ueng TH, Fu YP, Cheng CW. CYP2C9 polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. *Clin Chim Acta* 2006;367:108-113
- Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamol or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:519-26
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37
- Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin : a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007;98:980-7
- Dale J, Muhre E, Loew D. Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. *Am Heart J* 1980;99:746-52
- D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-9

- Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother* 2005;39:632-6
- Davison J, Bond DJ, Dawson T, Steen N, Kenny R. Patients with recurrent falls attending accident and emergency benefit from multifactorial intervention: a randomised controlled trial. *Age Aging* 2005;34:162-8
- Deal MB. Pratique et respect des recommandations en cas de surdosage en anti-vitamine K en médecine de ville. 82p. Th. D : Médecine : Lyon 1 : 2012 ; n°80
- Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006;4:1853-63
- Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease : a meta-analysis of randomized trials. *Arch intern Med* 2007;167:117-24
- Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:391-7
- Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB, Mowry SE, Lertora JJ, Kamath BL, et al. Cytochrome P450C9 activity in the end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:475-477
- Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux (EMIR). Coordination des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux. Dec 2007 (non publiée)
- Etude Nationale sur les Evénements Indésirables graves liés aux Soins (ENEIS). *DREES*. Fascicule Etudes et Résultats n°398, mai 2005
- Evans M, Lewis GM. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. *Pharmacotherapy* 2005;25:1656-9
- Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1231-6
- Fairweather RB, Ansell J, Van den Besselaar AM, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:768-81
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multi-center study, Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20
- Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greeberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1059-64
- Fondevila CG, Gross SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a lower oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarol discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:9-16

- Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003030
- Gadisseur AP, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002;117:940-6
- Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:822-7
- Gage BF, Fihn SD, Whiter R. Warfarin therapy for an octogenarian who has atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2001;134:465-74
- Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radfort MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005;118:612-17
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9
- Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:326-31
- Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hymek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005;127:2049-56
- Geisen G, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:773-9
- Gentric A, Estivin S. L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev Med Interne* 2006;27:458-64
- Gialamas A, St John A, Laurence CO, Bubner TK; PoCT Management Committee. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. *Fam Pract* 2010;27:17-24
- Godbillon J, Richard J, Gerardin A, Meinertz T, Kasper W, Jähnchen E. Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:261-9
- Gouin-Thibault I, Levy C, Pautas E, Cambus JP, Drouet L, Mahé I, et al. Improving anticoagulation control in hospitalized elderly patients on warfarin. *JAGS* 2010;58:242-7
- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4

- Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:580-4
- Haustein KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:5-11
- Haute Autorité de Santé. Stratégies de prise en charge de la dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations professionnelles : Argumentaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2007
- Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. En vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR. Service évaluation des dispositifs. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2008
- Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations professionnelles : Argumentaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2008
- Heidinger KS, Bernardo A, Taborski U, Muller-Berghaus G. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2000;98:287-93
- Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-11
- Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. A novel sequence variant in exon 7 of CYP2C9 gene (CYP2C9\*24) in a patient on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 2006;95:192-4
- Higashi M, Veenstra DL, Wittkowsky AK, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Influence of CYP2C9 genetic variants on the risk of over anticoagulation and of bleeding events during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-8
- Hodges SJ, Pilkington MJ, Shearer MJ, Bitensky L, Chayen J. Age-related changes in the circulating levels of congeners of vitamin K2, menaquinone-7 and menaquinone-8. *Clin Sci (Lond)* 1990;78:63-6
- Holbrook AM, Pereira A, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-e184S
- Hutten BA, Lensing AW, Kraijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14:303-12
- Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001367

- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6
- Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96
- Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS). Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins. Rapport n°RM2008-124P. 2008:124p
- Ickx BE, Steib A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J Anaesth* 2006;53:S113-S122
- Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 2005;258:133-44
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Rapport d'étude épidémiologique. Pratiques et déterminants de la vaccination BCG en médecine générale, en France, depuis la suspension de l'obligation vaccinale. Etape 2 : Enquête transversale. *INSERM* 2010:56p
- Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD000259
- Jespersen J, Poller L, Van den Besselaar AM, van der Meer FJ, Palareti G, Tripodi A, et al. External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb Haemost* 2010;103(5):936-41
- Johnston M, Harrison L, Moffat K, William A, Hirsh J. Reliability of the international normalized ratio for monitoring the induction phase of warfarin: a comparison with the prothrombin time ratio. *J Lab Clin Med* 1996;128:214-7
- Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well informed older patients. *Arch Intern Med* 2004;164:2044-50
- Kamath S, Lip GY. Atrial fibrillation in the elderly : anticoagulation strategies and indications in the very elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:357-62

- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Events Investigators. Long-term, low intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9
- 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. *Br J Haematol* 2004;126:557-64
- Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med* 2007;167:229-35
- Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983;49:238-44
- Kitchen S, Kitchen DP, Jennings I, Woods TAL, Walker ID, Preston FE. Point-of-care International Normalised Ratios : UK NEQAS experience demonstrates necessity for proficiency testing of three different monitors. *Thromb Haemost* 2006;96:590-6
- Le Breton J, Journy N, Duhot D, Poppelier A, Hebbrecht G, Chevreul K. La prescription inappropriée d'antibiotiques dans l'angine : quelle est l'importance des habitudes de prescription des médecins généralistes ? Quels facteurs l'influencent ? *URC-ECO* 2010
- Lechowski L, Teillet L, Harboun M, Tortrat D, Forette B. Determination of regimen fluidione needed for anticoagulation in the elderly. *Rev Med Int* 2002;23:1022-6
- Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med* 2004;34:293-306
- Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:365-75
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900
- Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation : a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-73
- Mahé I, Grenard AS, Joyeux N, Caulin C, Bergmann JF. Management of oral anticoagulant in clinical practice: a retrospective study of 187 patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:1339-42
- Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Presse Med* 2006;35:1797-803

- Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:1247-57
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503
- Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-85
- Marsh S, King CR, Porche-Sorbet RM, Scott-Horton TJ, Eby CS. Population variation in VKORC1 haplotype structure. *J Thromb Haemost* 2006;4:473-4
- MatcharDB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations : results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113:42-51
- Mentré F, Pousset F, Comets E, Plaud B, Diquet B, Montalescot G, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:64-78
- Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, Golmard JL, Mahé I, Mulot C, et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not *VKORC1* and *CYP2C9* genotype information. *J Thromb Haemost* 2011;9:711-8
- Moroney JT, Tseng CL, Paik MC, Mohr JP, Desmond DW. Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients; the influence of dementia status. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:824-49
- Mousquès J, Renaud T, Sermet C. La variabilité des pratiques médicales en médecine générale : le cas de l'hyperlipidémie. *CREDES* 2001, Biblio n° 1360
- Mousquès J, Renaud T, Scemama O. Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : la prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë. *CREDES* 2003, Biblio n° 1494
- Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007;176:1589-94
- O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000409
- O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, Repka TL. Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy* 2000;20:923-30
- O'Reilly RA. Vitamin K and the oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med* 1976;27:245-61
- O'Reilly R, ed. *Warfarin Metabolism and Drug-Drug Interactions*. New York, NY: Plenum; 1986

- Orensky IA, Holdford DA. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 2005;25:1801-8
- Ott A, Breteler MMV, De Bruyne M. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *Stroke* 1997;28:316-22
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study. Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8
- Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study : ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997;78:1438-43
- Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:470-8
- Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B, et al. Risks for highly unstable response to oral anticoagulation : a case-control study. *Br J Haematol* 2005;129:72-8
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Cini M, Mattarozzi S. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost* 2005;3:955-61
- Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2000;20:1159-66
- Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging* 2006;23:13-25
- Pautas Eric. Spécificités gériatriques des traitements anticoagulants par les antivitamine K et les héparines de bas poids moléculaire : études pharmaco-cliniques chez le sujet âgé. 173p. Th. de Doctorat : Pharmacie : Paris Descartes : 2008 ; n°2008PA05P611
- Pautas E, Moreau C, Gouin-Thibault I, Golmard JL, Mahé I, Legendre C, et al. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly frail inpatients. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:57-64
- Pautas E, Peyron I, Bouhadiba S, Golmard JL, Gouronnec A, Oboa N, et al. Reversal of overanticoagulation in very elderly hospitalized patients with an INR above 5.0: 24-hour INR response after vitamin K administration. *Am J Med* 2011;124:527-33
- Pengo V. Oral anticoagulant treatment in very elderly patients with atrial fibrillation. *Compr Ther* 2001;27:7-10
- Pengo V. Long-term warfarin use to prevent both stroke and dementia in subjects with atrial fibrillation ? *J Thromb Haemost* 2004;2:1871-2
- Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:73-7

- Platt AB, Localio AR, Bresinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risks factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:853-60
- Poller L, Keown M, Ibrahim S, Lowe G, Moia M, Turpie AG, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs medical staff dosage. *J Thromb Haemost* 2008;6(6):935-43
- Raj G, Kumar R, Mc Kinney WP. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. *Arch Intern Med* 1999;159:2721-4
- Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-6
- Redwood M, Taylor C, Bain B, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991;20:217-20
- Richards RK. Influence of fever upon the action of 3,3methylene bis-(4-hydroxocoumarin). *Science* 1943;97:313-6
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-93
- Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves antioagulant stability. *J Thromb Haemost* 2007;5:2043-8
- Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003;15:213-6
- Schulman S, Henriksson K. Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br J Rheumatol* 1989;28:46-9
- Schulman F. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon Warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-33
- Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007;109:2419-23

- Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:702-10
- Self TH, Reaves AB, Oliphant CS, Sands C. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin ? A critical review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2089-94
- Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M. Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1998;80:203-4
- Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamine K. *Urgence Pratique* 2002;54:3-5
- Siguret V, Esquirol C, Debray M, Gouin I, Andreux JP, Pautas E. Surdosages en antivitamine K dans une population de patients âgés de plus de 70 ans. Enquête prospective sur un an. *Presse Med* 2003;32:972-7
- Siguret V, Gouin I, Golmard JL, Geoffroy S, Andreux JP, Pautas E. Polymorphismes du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et posologie à l'équilibre pour des patients âgés traités par warfarine. *Rev Med Interne* 2004;25:271-4
- Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, et al. Initiation of warfarine therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med*. 2005;118:137-42
- Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sorensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997;242:497-503
- Takahashi H, Wilkinson GR, Padrini R, Echizen H. CYP2C9 and oral anticoagulation therapy with acenocoumarol and warfarin: similarities yet differences. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:376-80
- The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10
- Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41
- Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46:520-7
- Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9
- Union Régionale des caisses d'assurance maladie d'Ile de France. Surveillance des patients sous antivitamine K en Ile-de-France. Paris : URCAM Ile-de-France ; 2004

- Van den Besselaar AM, Chantarangkul V, Tripodi A. Thromboplastin standards. *Biologicals*. 2010;38:430-6
- Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62
- Van Geest-Daalderop JH, Hutten BA, Pequeriaux NC, de Vries-Goldschmeding HJ, Rakers E, Levi M. Invasive procedures in outpatient setting: managing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2007;98:747-55
- Van Walraven C, Jennings O, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-66
- Veenstra DL, Blough DK, Higashi MK, Farin FM, Srinouanprachan S, Rieder MJ, et al. CYP2C9 haplotype structure in European American warfarin patients and association with clinical outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:353-64
- Vidal, 2012
- Visser LE, Van Schaik RHN, Van Vliet M, Trienekens PH, De Smet PA, Vulto AG, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2004;92:61-6
- Wallin R, Huston SM. Warfarin and vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med* 2004;10:299-302
- Weibert RT, Le DT, Keiser SR, Rapaport SI. Correction of excessive anticoagulation with low-dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997;126:959-62
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007;167:239-45
- Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169:293-8
- Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Warfarin Associated Research Projects and other Endeavors (WARPED) Consortium. Outcomes of predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood* 2009;114:952-6
- Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Warped Consortium. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost* 2010;8:744-9
- Wittkowsky AK. Pharmacology of warfarin and related anticoagulants. In : Ansell J, Oertel L, Wittkowsky A, eds. *Managing Oral Anticoagulation Therapy: Clinical and Operational Guidelines*. Vol. 1. St. Louis, MO: Facts and Comparisons;2003;29:15
- World Health organization Expert Committee on Biological Standardization. 33rd Report: Technical Report Series No. 687. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1983

- Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Tromb Haemost* 2003;89:278-83
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425-38

---

## **RÉSUMÉ en français**

Le suivi d'un traitement par antivitamine K (AVK) est majoritairement assuré en France par le médecin généraliste qui a pour rôle de prévenir le risque iatrogène inhérent à ce traitement. Les AVK, d'indication fréquente chez les patients âgés, sont associés à un risque hémorragique qui augmente avec l'âge, notamment en cas de surdosage. Nous avons réalisé une enquête téléphonique, à l'aide d'un cas clinique, auprès de 170 médecins généralistes du Val-de-Marne, afin d'évaluer la connaissance des recommandations françaises de gestion d'un traitement par AVK dans les situations à risque hémorragique (HAS 2008). La connaissance globale des interrogés s'est avérée moyenne, avec principalement une mauvaise connaissance de la gestion d'un surdosage ou de la gestion d'un traumatisme crânien sous traitement. La connaissance des co-prescriptions à risque était en revanche de bonne qualité. Quelques pistes d'amélioration de la gestion ambulatoire d'un traitement par AVK ont été proposées : diffusion des recommandations professionnelles via les groupes d'échanges de pratique, développement de logiciels d'aide à l'équilibration du traitement éventuellement complétés par une auto-mesure de l'INR. Parallèlement à une amélioration des connaissances et des pratiques des médecins, le développement de structures d'éducation thérapeutique du patient et de l'aidant paraît aussi souhaitable.

---

## **TITRE en anglais**

Evaluation of the quality of the management of a treatment with vitamin K antagonist in elderly outpatients.

---

## **DISCIPLINE – SPÉCIALITÉ DOCTORALE**

Médecine Générale

---

## **MOTS-CLÉS**

Anticoagulants oraux, antivitamine K, personnes âgées, surdosage, ambulatoire, évaluation des pratiques professionnelles.

---

## **INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE**

UFR Paris V, Université Paris-Descartes