



**HAL**  
open science

**Contribution à l'amélioration de la sécurité de  
prescription des traitements par antagonistes de la  
vitamine K : Résultat de deux tours d'un audit clinique  
auprès de médecins généralistes lorrains**

Frédéric Poirot

► **To cite this version:**

Frédéric Poirot. Contribution à l'amélioration de la sécurité de prescription des traitements par antagonistes de la vitamine K : Résultat de deux tours d'un audit clinique auprès de médecins généralistes lorrains. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01732280

**HAL Id: hal-01732280**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732280>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Frédéric POIROT**

le 30 septembre 2009

**CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA SECURITE DE PRESCRIPTION  
DES TRAITEMENTS PAR ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K**

Résultats de deux tours d'un audit clinique auprès de médecins généralistes lorrains

Examineurs de la thèse :

M. Thomas LECOMPTE	Professeur	Président
M. Serge BRIANCON	Professeur	Juge
M. François PAILLE	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Juge
M. Jacques BIRGE	Docteur en médecine	Juge

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Frédéric POIROT**

le 30 septembre 2009

**CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA SECURITE DE PRESCRIPTION  
DES TRAITEMENTS PAR ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K**

Résultats de deux tours d'un audit clinique auprès de médecins généralistes lorrains

Examineurs de la thèse :

M. Thomas LECOMPTE	Professeur	Président
M. Serge BRIANCON	Professeur	Juge
M. François PAILLE	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Juge
M. Jacques BIRGE	Docteur en médecine	Juge





**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Frédéric POIROT**

le 30 septembre 2009

**CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA SECURITE DE PRESCRIPTION  
DES TRAITEMENTS PAR ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K**

Résultats de deux tours d'un audit clinique auprès de médecins généralistes lorrains

Examineurs de la thèse :

M. Thomas LECOMPTE	Professeur	Président
M. Serge BRIANCON	Professeur	Juge
M. François PAILLE	Professeur	Juge
M. Denis WAHL	Professeur	Juge
M. Jacques BIRGE	Docteur en médecine	Juge

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT**

**Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Asseseurs :**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

**M. Christophe NEMOS**

**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**

**M. le Professeur Laurent BRESLER**

**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGÉ  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*



## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE**

Professeur d'Hématologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider notre jury.

Vous avez eu la gentillesse d'accepter de valider notre audit.

Vous trouverez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Professeur Serge BRIANCON**

Professeur d'Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Professeur François PAILLE**

Professeur de Thérapeutique

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde considération.

## **A NOTRE JUGE**

### **Monsieur de Professeur Denis WAHL**

Professeur de chirurgie vasculaire et de médecine vasculaire

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

## **A NOTRE JUGE**

### **Monsieur le Docteur Jacques BIRGE**

Docteur en médecine

Vous êtes à l'origine de ce travail,

Vous en avez dirigé l'élaboration jusqu'à son terme,

Pour votre dynamisme, votre enthousiasme et votre constante disponibilité

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A Amélie**

Pour ton attention, ton soutien quotidien, ton aide orthographique et syntaxique

**A mes parents, grands-parents et à ma belle famille**

**A ma sœur Laurence**

**A mes amis**

**Et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail notamment au Dr Empereur pour l'aide à la réalisation des statistiques.**

# SERMENT

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

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

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

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*

## TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	22
II.	RAPPEL SUR LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K.....	23
A.	L'histoire des antagonistes de la vitamine K.....	23
B.	Pharmacologie des antagonistes de la vitamine K.....	23
1.	Mécanisme d'action.....	23
2.	Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	26
3.	Les différentes molécules utilisées.....	26
4.	Posologie et mode d'administration.....	27
5.	Quel antagoniste de la vitamine K choisir ?.....	27
C.	Les indications du traitement par antagoniste de la vitamine K.....	28
1.	Fibrillation atriale.....	28
a)	Le risque thrombotique de la fibrillation atriale.....	28
b)	Quel traitement antithrombotique dans la fibrillation atriale?.....	29
c)	Quel traitement antithrombotique avant cardioversion d'une fibrillation atriale ?.....	30
d)	Quel INR cible choisir ?.....	30
2.	Les prothèses valvulaires.....	31
a)	Les prothèses mécaniques.....	31
b)	Les bioprothèses.....	32
3.	La prévention des thromboses sur cathéter.....	33
4.	La prévention primaire des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.....	33
5.	La prévention secondaire des thromboses veineuses profondes.....	34
a)	Le but du traitement.....	34
b)	Les modalités de mise en route.....	35
c)	La durée du traitement.....	35
d)	Le cas des thrombophilies.....	36
e)	En pratique.....	36
6.	Les suites de l'infarctus du myocarde.....	37
7.	Les valvulopathies.....	37
a)	Le rétrécissement mitral.....	37
b)	L'insuffisance mitrale.....	38



c)	Le prolapsus valvulaire mitral .....	38
d)	Les valvulopathies aortiques .....	39
8.	Récapitulatif .....	39
D.	Les contre-indications au traitement par AVK.....	41
1.	La grossesse .....	41
2.	L'allaitement.....	42
3.	Les syndromes hémorragiques ou les lésions susceptibles de saigner.....	43
4.	Insuffisance rénale sévère (soit une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn).....	43
5.	Insuffisance hépatique sévère .....	43
6.	Hypersensibilité connue à l'égard de l'anticoagulant oral ou d'un excipient	43
7.	Hypersensibilité ou intolérance au gluten .....	43
E.	Les interactions médicamenteuses avec les antagonistes de la vitamine K ..	44
1.	Les interactions pharmacocinétiques.....	44
a).	Les médicaments qui augmentent l'effet des antagonistes de la vitamine K.....	44
b).	Les médicaments qui diminuent l'effet des anticoagulants.....	45
c).	les médicaments qui modifient l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K.....	46
2.	Les interactions pharmacodynamiques.....	46
3.	Les interactions alimentaires .....	47
F.	Les effets indésirables des antagonistes de la vitamine K .....	47
1.	Les effets indésirables hémorragiques des antagonistes de la vitamine K.	47
a).	Hémorragie et niveau de l'anticoagulation .....	48
b).	Hémorragie et caractéristiques du patient.....	48
c).	Hémorragie et durée d'anticoagulation.....	49
d).	Estimation du risque hémorragique.....	49
2.	Manifestations immuno-allergiques.....	50
3.	Autres effets indésirables.....	51
G.	La surveillance biologique du traitement par antagoniste de la vitamine K.	52
1.	Du temps de Quick à l'INR.....	52
2.	Modalités de la surveillance biologique.....	54
3.	Que faire en cas de surdosage en antagonistes de la vitamine K ? .....	55
a).	En l'absence de saignement .....	55

b) En cas d'hémorragie ou de traumatisme.....	56
H. Les précautions d'emploi liées à l'utilisation des antagonistes de la vitamine K.....	58
1. Antagonistes de la vitamine K : chirurgie et actes « invasifs ».....	58
2. Autres précautions d'emploi.....	58
I. Le marché des antagonistes de la vitamine K en France et dans le monde...	59
III. LA IATROGENIE DES ANTICOAGULANTS ORAUX : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE EVITABLE.....	61
A. La iatrogénie médicamenteuse.....	61
B. La iatrogénie des anticoagulants oraux.....	62
C. Des erreurs évitables.....	63
1. L'information et l'éducation du patient sous AVK.....	64
2. Le carnet de suivi : un outil essentiel.....	64
3. Le développement des cliniques d'anticoagulants (CAC).....	65
4. La pratique de l'automesure et/ou de l'autosurveillance de l'INR.....	67
IV. AUDIT : « LE TRAITEMENT PAR AVK : SECURITE DE LA PRESCRIPTION ».....	69
A. Méthodologie.....	69
1. Objectifs.....	69
2. Matériel.....	69
3. Le Groupe Lorrain d'Audit Médical.....	70
B. Les modalités du 1 <sup>er</sup> tour d'audit.....	70
1. Critères d'inclusion.....	71
2. Les critères.....	71
3. La grille.....	74
4. Les objectifs.....	74
a) Antagonistes de la vitamine K utilisés.....	74
b) Connaissance de l'INR cible.....	75
c) Délai écoulé depuis le dernier INR.....	75
d) Carnet de suivi à jour.....	75
e) Vitamine K à disposition.....	75
f) Numéro de téléphone à jour dans le dossier médical du médecin.....	75
g) Synthèse des objectifs.....	75
C. Les résultats du 1 <sup>er</sup> tour.....	76

1. Les médecins participants .....	76
2. Nombre de patient inclus .....	77
3. Population étudiée .....	78
a) Âge .....	78
b) Indication .....	79
c) Durée du traitement en cas de MVTE .....	82
d) Antagonistes de la vitamine K utilisés .....	83
e) Connaissance de l'INR cible .....	84
f) Fréquence du contrôle de l'INR .....	85
g) Présence d'un carnet de suivi à jour .....	877
h) Présence de vitamine K à disposition .....	88
i) Présence du numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical .....	88
j) Synthèse des critères .....	89
D. Les pistes d'amélioration proposées par le GLAM en vue du 2 <sup>ème</sup> tour .....	91
E. Modalités et résultats du 2 <sup>ème</sup> tour .....	93
1. Les médecins participants .....	94
2. Nombre de patients inclus .....	95
3. Population étudiée : .....	95
a) Âge : .....	95
b) Indications .....	96
c) Durée du traitement en cas de MVTE .....	100
d) Antagonistes de la vitamine K utilisés .....	100
e) Connaissance de l'INR cible .....	102
f) Fréquence du contrôle de l'INR : .....	102
g) Présence d'un carnet de suivi à jour .....	104
h) Présence de vitamine K à disposition .....	105
i) Présence du numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical .....	106
j) Synthèse des critères : .....	106
F. Comparaison du 1 <sup>er</sup> et du 2 <sup>ème</sup> tour .....	108
1. Nombre de patient inclus .....	108
2. La population étudiée .....	109
a) Âge .....	109

b)	Indication.....	109
c)	Antagonistes de la vitamine K utilisés .....	112
d)	Connaissance de l'INR cible.....	113
e)	Fréquence du contrôle de l'INR.....	114
f)	Présence d'un carnet de suivi à jour .....	115
g)	Présence de vitamine K à disposition.....	116
h)	Présence du numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical .....	117
i)	Synthèse des critères :.....	118
G.	1 <sup>er</sup> tour : comparaison des résultats :.....	120
H.	Discussion .....	121
1.	Les limites de l'étude : .....	121
a)	La participation :.....	121
b)	Les caractéristiques des médecins participant à l'audit :.....	122
c)	Critique de la grille.....	123
2.	Age des patients : .....	124
3.	Indications :.....	125
4.	Durée du traitement : .....	126
5.	Molécule AVK prescrite :.....	127
6.	Connaissance de l'INR cible :.....	129
7.	Rythme de surveillance de l'INR : .....	129
8.	Utilisation du carnet de suivi .....	130
9.	Vitamine K à disposition : .....	131
10.	Numéro de téléphone à jour dans le dossier du patient : .....	131
V.	Conclusion .....	132
	BIBLIOGRAPHIE.....	134
	ANNEXES.....	139

## ABREVIATIONS

ACC	:	American College of Cardiology
AFCRPV	:	Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
AFSSAPS	:	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AHA	:	American Heart Association
AINS	:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	:	Accident ischémique transitoire
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
ALD	:	Affection de longue durée
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	:	Aspartate Amino Transférase
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
AVK	:	Antagoniste de la Vitamine K
CAC	:	Cliniques d'Anticoagulants
CCP	:	Concentré de Complexe Prothrombinique
EMIR	:	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques
ENEIS	:	Enquête Nationale sur des Evénements Indésirables graves liés aux Soins
FEVG	:	Fraction d'éjection du Ventricule Gauche
GEHT	:	Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
GLAM	:	Groupe Lorrain d'Audit Médical
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HBPM	:	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HTA	:	Hypertension Artérielle
INR	:	International Normalized Ratio
IRS	:	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
MVTE	:	Maladie Veineuse Thrombo Embolique
NJ	:	Non Justifié
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
RCP	:	Résumé des caractéristiques du produit

RPCa	:	Résistance à la Protéine C activée
SFC	:	Société Française de Cardiologie
SFMV	:	Société Française de Médecine Vasculaire
SNFMI	:	Société Nationale Française de Médecine Interne
TQ	:	Temps de Quick
TVP	:	Thrombose Veineuse Profonde

## I. INTRODUCTION

Utilisés depuis 40 ans, les antagonistes de la vitamine K (AVK) constituent le traitement anticoagulant de référence dans la prise en charge de pathologies cardiovasculaires fréquentes telles que la fibrillation atriale, les thromboses veineuses ou les valvulopathies<sup>1</sup>.

En France, le nombre de patients traités par antagonistes de la vitamine K a doublé en dix ans. Ainsi, en 2007, on estimait à 900 000 le nombre de malades traités par AVK, soit plus de 1% de la population française<sup>2</sup>.

Cependant cette classe thérapeutique figure au premier rang des accidents iatrogènes : 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux sont liés aux AVK ; 1 hospitalisation sur 200 est motivée par un accident grave lié aux AVK<sup>2</sup>. Les hémorragies sont les plus fréquentes et les plus graves des complications liées à l'usage des AVK. L'incidence annuelle des hémorragies graves est estimée entre 3 et 5% et celle des hémorragies mortelles à 0,6%<sup>2</sup>.

Cette forte iatrogénie a incité l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) à s'engager dans un programme de prévention des risques iatrogènes liés aux AVK en publiant des recommandations sur leur bon usage en 2001<sup>3</sup>, réactualisée en avril 2008<sup>1</sup>.

Le but de notre étude était d'optimiser la sécurité de prescription des AVK afin d'en limiter la iatrogénie. Pour cela, nous avons utilisé l'audit médical.

Le 1<sup>er</sup> tour de notre audit a consisté à évaluer la pratique des médecins généralistes lorrains en la comparant au référentiel de prise en charge que constitue la fiche de transparence de l'afssaps (2001). Puis, au vu des résultats du 1<sup>er</sup> tour d'audit, nous avons proposé aux médecins audités, des pistes d'amélioration de la prise en charge des patients sous AVK. Enfin, le 2<sup>ème</sup> tour visait à juger de la progression des pratiques des médecins participants.

Nous détaillerons dans un premier temps les connaissances nécessaires à la bonne gestion du traitement AVK avant de présenter les modalités et les résultats de notre étude que nous discuterons.

## II. RAPPEL SUR LES AVK

### A. *L'histoire des antagonistes de la vitamine K<sup>4</sup>*

Le mélilot était planté dans les plaines du Dakota et du Canada au début du XX<sup>e</sup> siècle. Il remplaçait les céréales dans les fourrages car il poussait sur un sol pauvre.

En 1924, Schofield décrivit un état hémorragique du bétail suite à l'ingestion de mélilot gâté (mélilot mal séché qui a fermenté). Mais c'est en 1939 que Campbell et Link identifièrent le dicoumarol comme étant l'agent hémorragique. Ils produisirent en 1948 un dérivé synthétique plus puissant qui fut utilisé comme raticide extrêmement efficace et nommé warfarine (ce terme correspond à l'acronyme de Wisconsin Alumni Research Foundation, plus le suffixe de *coumarine*). Le potentiel de la warfarine était reconnu dans le traitement de la maladie thrombo-embolique mais le composé inquiétait du fait de sa toxicité paraissant inacceptable, jusqu'à ce qu'en 1951, un conscrit de l'armée survécut à une tentative de suicide après ingestion de quantité massive de préparation de warfarine utilisée dans la lutte contre les rongeurs. Depuis et jusqu'aujourd'hui, les antagonistes de la vitamine K sont devenus le moyen principal utilisé pour la prévention des maladies thrombo-emboliques et sont administrés à des centaines de milliers de patients annuellement.

### B. **Pharmacologie des antagonistes de la vitamine K**

#### 1. **Mécanisme d'action**

Deux substances naturelles différentes possèdent une activité vitaminique K : la vitamine K1 et la vitamine K2. La première est d'origine végétale ; elle est la seule disponible en usage thérapeutique. La seconde est produite par les bactéries de la flore intestinale. Ces deux substances ont une activité comparable<sup>4</sup>.



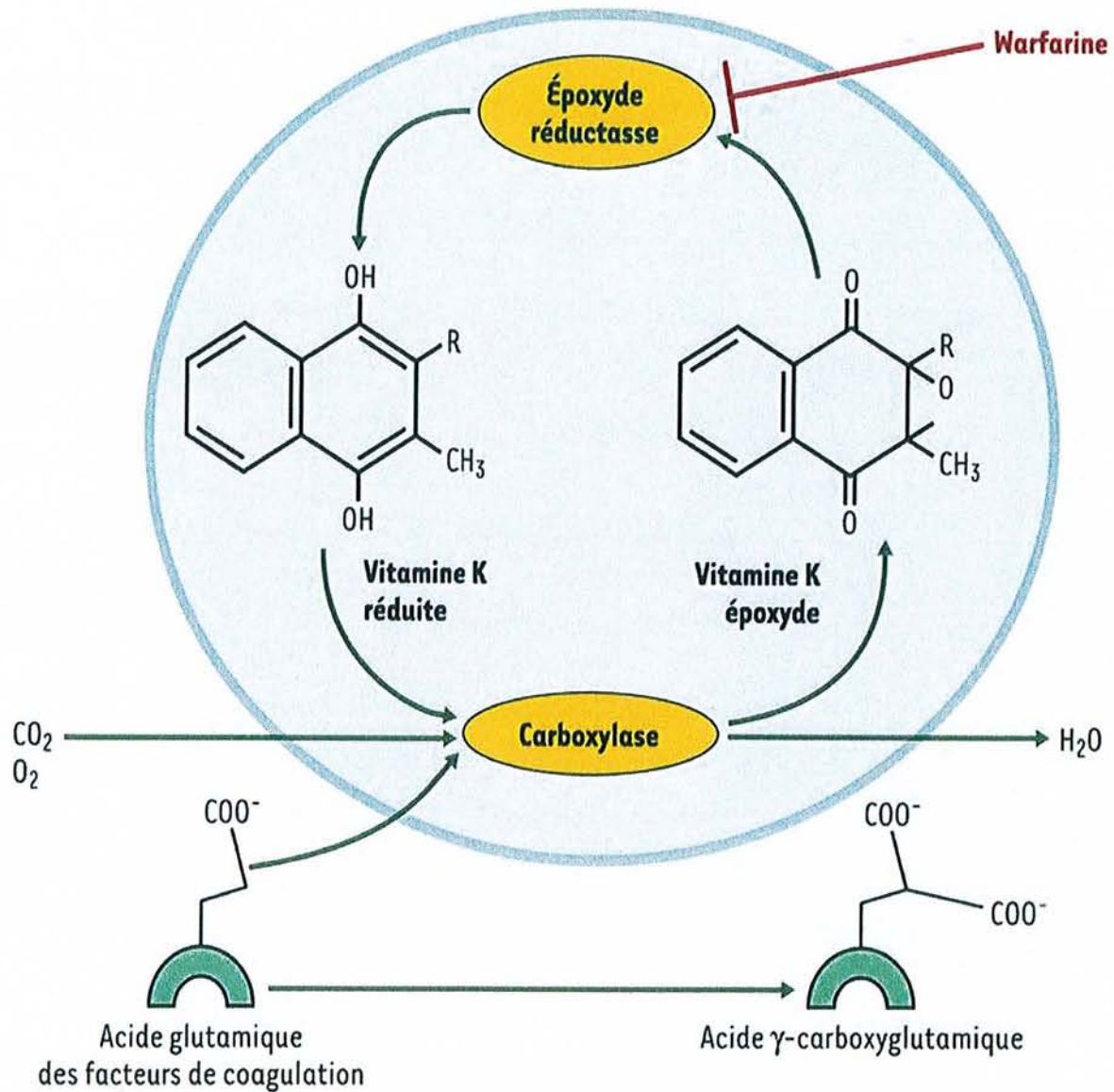
Les facteurs de la coagulation II, VII, IX et X sont synthétisés dans le foie. Ces protéines sont biologiquement inactives jusqu'à ce que leurs résidus acides glutamiques aminoterminaux 9 à 12 soient carboxylés. La réaction de carboxylation des résidus N terminaux des protéines de la coagulation nécessite de l'oxygène, du CO<sub>2</sub> et de la vitamine K réduite<sup>4</sup>.

La carboxylation va donc rendre fonctionnelles ces protéines de la coagulation, leur conférant ainsi des propriétés de liaison au calcium qui leur permet de se fixer ensuite à un phospholipide de surface. Ces deux phénomènes sont nécessaires à la cascade d'événements aboutissant à la formation d'un caillot<sup>4</sup>.

La réaction de carboxylation est directement couplée à l'oxydation de la vitamine K en époxyde. La vitamine K réduite doit être régénérée à partir de l'époxyde pour permettre la carboxylation et la synthèse des protéines de coagulation biologiquement compétentes : c'est l'action de la vitamine K époxyde réductase<sup>4</sup>.

Le rôle des antagonistes de la vitamine K est, au niveau de l'hépatocyte, de bloquer l'action de ces réductases (vitamine K époxyde réductase et vitamine K réductase). En conséquence, sous l'effet des AVK, on observera une diminution de la forme réduite de la vitamine K, empêchant ainsi l'action de la carboxylase et donc la production de formes actives des protéines de la coagulation<sup>4;5</sup>.

En outre, il existe un système « parallèle » de vitamine K réductase, insensible aux AVK et actif en cas de forte concentration en vitamine K1. Ceci explique que l'administration orale de vitamine K1 en quantité suffisante peut inhiber l'effet des anticoagulants oraux<sup>4</sup>.



**Figure 1 :** le cycle de la vitamine K : interconversions métaboliques de la vitamine K associées aux modifications des protéines dépendantes de la vitamine K<sup>6</sup>. L'oxydation en vitamine K époxyde de la vitamine K réduite est couplée à la carboxylation de l'acide glutamique en acide carboxyglutamique. La réaction enzymatique de l'époxyde pour générer de la vitamine K réduite est sensible à la warfarine.

## 2. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La warfarine est absorbée après ingestion par le tractus gastro-intestinal; la warfarine est détectable dans le plasma dans l'heure suivant son administration orale. Son pic de concentration est atteint en 2 à 8 heures<sup>4</sup>.

Dans le plasma, les anticoagulants oraux sont liés aux protéines à 95%, en particulier à l'albumine. Seule la fraction libre est active<sup>4</sup>.

La demi-vie est variable en fonction des molécules utilisées<sup>4</sup>. La vitesse d'action des antagonistes de la vitamine K sur les facteurs de la coagulation dépend de la demi-vie d'élimination de chaque facteur. Ainsi, les demi-vies en heures sont : facteur VII : 6 ; facteur XI : 24 ; facteur X : 36 ; facteur II : 50. Pour chaque facteur, le plateau d'équilibre est obtenu au bout de 4 à 5 demi-vies. L'effet antithrombotique des antagonistes de la vitamine K est surtout lié à l'effet sur le facteur II<sup>4</sup>.

Les antivitamines K sont métabolisées par le foie et le rein et l'élimination est urinaire et fécale<sup>4</sup>.

## 3. Les différentes molécules utilisées<sup>7</sup>

En France, il reste trois antagonistes de la vitamine K sur le marché depuis l'arrêt de la commercialisation de tiocomarol (Apegmone®) et de phénindione (Pindione®).

Il s'agit de :

- Fluindione (Préviscan®), molécule dérivée de l'indanedione
- Acénocoumarol (Sintrom® 4 mg et Minisintrom® 1 mg)
- Warfarine (Coumadine® dosée à 2 et à 5 mg)

Ces deux dernières molécules appartiennent à la famille des coumariniques.

Une autre molécule, phenprocoumone (Marcoumar®) à longue demi-vie (72 à 240 heures) est également utilisée dans certains pays européens (Allemagne, Luxembourg) mais non commercialisée en France.

Famille pharmacologique	Molécule	Délai d'action	Durée d'action	Dosage par comprimé	Dose initiale	Palier d'ajustement	Posologie moyenne
<b>Coumarinique</b>	<b>Acénocoumarol</b> (Sintrom ou Minisintrom)	24h - 48h	2 -3 jours	4 mg ou 1 mg	4 mg	1 mg	4 à 8 mg/j
	<b>Warfarine</b> (Coumadine)	36h – 72h	3 – 4 jours	2 mg ou 5 mg	5 mg	1 mg	5 à 20 mg /j
<b>Indanedione</b>	<b>Fluindione</b> (Préviscan)	36h- 72 h	3 – 4 jours	20 mg	20 mg	5 mg	20 mg /j

**Tableau 1 :** les différents AVK commercialisés en France et leurs principales caractéristiques<sup>7</sup>

#### 4. Posologie et mode d'administration<sup>1;7</sup>

Les molécules à demi-vie longue sont à utiliser en prise unique quotidienne, de préférence le soir afin de pouvoir modifier la posologie le plus tôt possible après le résultat de l'INR.

La dose initiale est empirique en raison d'une sensibilité individuelle variable. Toutefois, chez les sujets qui ont un risque hémorragique (sujets âgés, insuffisants hépatiques ou poids inférieur à 50 kg), la dose initiale sera plus faible. Cette dose initiale doit être ensuite adaptée aux résultats de l'INR en respectant des paliers d'ajustement pour chaque molécule anticoagulante (Cf. Tableau 1). Enfin, il ne faut pas utiliser de dose de charge.

#### 5. Quel antagoniste de la vitamine K choisir ?

Il existe un consensus professionnel pour considérer que les AVK à demi-vie longue permettent une meilleure stabilité de l'INR, même si aucune donnée clinique ne permet de recommander tel ou tel type d'AVK<sup>7</sup>.

Dans le monde, et notamment aux Etats-Unis d'Amérique, l'antagoniste de la vitamine K le plus utilisé est la warfarine. C'est cette molécule qui a servi pour la plupart des études cliniques concernant les anticoagulants oraux. Il s'agit donc de l'AVK de référence<sup>8</sup>.

En France, l'antivitamine K le plus prescrit est la Fluindione (Préviscan®) qui représente 77% des prescriptions et l'acénocoumarol (Sintrom®) 16% alors que la Warfarine (Coumadine®) ne représente que 4% des prescriptions<sup>9;10</sup>

### **C. Les indications du traitement par antagoniste de la vitamine K :**

Les indications des AVK retenues pour ce travail sont celles qui émanent de la fiche de transparence de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) datant de 2001 sauf concernant la fibrillation atriale où nous avons retenu le guide ALD de la Haute Autorité de Santé datant de juillet 2007.

#### **1. Fibrillation atriale :**

##### **a) Le risque thrombotique de la fibrillation atriale :**

La fibrillation auriculaire constitue un état cardiaque qui prédispose aux embolies systémiques parmi lesquelles les embolies cérébrales qui sont responsables des AVC et des AIT<sup>11</sup>. La grande majorité des patients ont besoin d'un traitement antithrombotique au long cours pour prévenir le risque de survenue d'accident thrombo-embolique. Le choix du traitement utilisé dépend des facteurs de risque thrombo-embolique de chaque patient<sup>12</sup>.

Facteur de risque	
Facteur de risque modéré	Facteur de risque élevé
Age > 75 ans	Antécédent AVC ou AIT ou embolie
HTA	Sténose mitrale
Insuffisance cardiaque	Valve cardiaque prothétique
FEVG < 35%	
Diabète	

**Tableau 2 :** les facteurs de risque thrombo-embolique classés en risque modéré et risque élevé<sup>12</sup>

### b) Quel traitement antithrombotique dans la fibrillation atriale ?

Chez les patients à faible risque thrombo-embolique (pas de facteur de risque), le rapport bénéfice/risque des AVK est incertain. Les recommandations sont de ne pas anticoaguler mais d'utiliser l'aspirine (doses quotidiennes de 81 à 325 mg)<sup>13</sup>.

Chez les patients à risque thrombo-embolique modéré, on peut hésiter entre AVK et aspirine (selon le contexte et les préférences du patient)<sup>13</sup>.

Chez les patients à risque thrombo-embolique élevé, utiliser un traitement AVK est le seul choix possible sachant que dans ce cas le risque hémorragique est moindre que le bénéfice<sup>13</sup>.

Traitement antithrombotique au long cours chez les patients en fibrillation atriale	
Pas de facteur de risque	Aspirine
1 facteur de risque modéré	Aspirine ou AVK
1 facteur de risque élevé ou >1 facteur de risque modéré	AVK

**Tableau 3 :** indication du traitement antithrombotique en fonction du nombre de facteur de risque<sup>12</sup>

**c) Quel traitement antithrombotique avant cardioversion d'une FA ?<sup>14</sup>**

Avant la réalisation d'une cardioversion électrique ou chimique, chez les patients en fibrillation auriculaire depuis plus de 48 heures ou de durée inconnue, il est recommandé de mettre en route une anticoagulation par AVK (en visant un INR cible à 2,5) trois semaines avant la cardioversion et de poursuivre l'anticoagulation 4 semaines après la cardioversion afin de prévenir le risque embolique. Une alternative consiste à rechercher la présence d'un thrombus auriculaire par échographie transoesophagienne avant la cardioversion. En l'absence de thrombus, la cardioversion est réalisée sous héparine et un traitement anticoagulant mis en route pour une durée de quatre semaines au moins. Si un thrombus est observé à l'échographie, la cardioversion est alors différée et l'anticoagulation poursuivie indéfiniment. Une nouvelle échographie transoesophagienne sera réalisée avant toute cardioversion ultérieure.

Pour les patients présentant une fibrillation auriculaire de moins de 48 heures, une cardioversion peut être réalisée sans anticoagulation préalable. Toutefois, en l'absence de contre indication, une héparinothérapie non fractionnée intraveineuse ou de bas poids moléculaire est recommandée.

**d) Quel INR cible choisir ?<sup>15</sup>**

Lorsque l'on prescrit un traitement anticoagulant oral chez un patient présentant une fibrillation auriculaire, il est suffisant d'opter pour une anticoagulation modérée en visant un INR entre 2 et 3 (cible 2,5). Un degré d'anticoagulation plus élevé majore le risque hémorragique sans diminuer significativement la fréquence des événements thrombotiques.

## 2. Les prothèses valvulaires :

### a) Les prothèses mécaniques :

Le but du traitement est la prévention des événements thromboemboliques artériels. Ceux-ci représentent les principales complications de l'évolution à long terme des patients ayant subi un remplacement valvulaire par une prothèse mécanique. Ce risque thromboembolique persiste toute la vie<sup>8, 16 ; 17</sup>

Chez ces patients, le traitement anticoagulant oral est efficace pour prévenir la survenue d'événements thromboemboliques comme en témoigne une synthèse de la littérature. Celle-ci a exprimé ce risque en nombre d'accident survenu pour 100 patients-année (c'est-à-dire le nombre d'accident survenu chez 100 patients pendant 1 année) : en l'absence de traitement antithrombotique, on note 4 à 23 accidents pour 100 patients-année, sous aspirine seule : 2,6 à 23 accidents pour 100 patients-année ; sous antivitamine K : 0,45 à 5,7 en cas de prothèse mitrale et 0,4 à 3,6 en cas de prothèse aortique. Cette synthèse a retrouvé une fréquence accrue des événements indésirables hémorragiques sous antivitamine K par rapport au traitement antiagrégant<sup>8</sup>. Chez les patients porteurs de prothèses valvulaire mécanique, le traitement par AVK est donc plus efficace que l'aspirine pour prévenir les accidents thrombo-emboliques artériels au prix d'une incidence plus importante des événements hémorragiques.

Selon l'American Heart Association, chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique, il n'existe pas de différence d'efficacité entre un haut degré d'anticoagulation (INR 7,4 à 10,8) et un plus bas degré (INR entre 1,9 et 3,6) mais le haut degré d'anticoagulation provoque plus d'événements hémorragiques<sup>16</sup>.

Une étude rétrospective néerlandaise comprenant 1681 patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques sous antivitamine K pendant 4 ans en moyenne a retrouvé une nette augmentation de l'incidence des thromboses en cas d'INR inférieur à 2,5 alors que le risque de saignement augmentait pour un INR supérieur à 5. Les auteurs ont conclu qu'il convient de viser un INR entre 3 et 4 chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique<sup>18</sup>

Pour l'American Heart Association (AHA) et l'American collège of cardiology (ACC) un INR entre 2,5 et 3,5 est généralement suffisant pour la plupart des patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique<sup>16</sup>.



La Société européenne de cardiologie recommande d'adapter l'intensité de l'anticoagulation en fonction du risque thromboembolique lié au positionnement de la valve (mitral ou aortique) et lié au type de valve.

Ce risque thromboembolique est plus élevé en cas de valve de première génération (Starr) qu'en cas de valve de seconde génération ; il est aussi plus élevé en cas de prothèse valvulaire mécanique mitrale qu'aortique (de 0,47 à 5,7 patients-année ayant présenté un accident thromboembolique en cas de valve mitrale contre 0,4 à 3,6 en cas de valve aortique)

Ainsi, pour les prothèses valvulaires de première génération, un INR entre 3 et 4,5 est recommandé et ce quelque soit le positionnement de la valve (mitral ou aortique).

Un INR compris entre 3 et 3,5 semble suffisant pour les valves mitrales de seconde génération, alors que un INR entre 2,5 et 3 est recommandé pour les prothèses aortiques de seconde génération<sup>19</sup>

Enfin, selon les RCP version dictionnaire Vidal 2009, ayant repris les recommandations de l'AFSSAPS, une anticoagulation avec un INR compris entre 3 et 4,5 est recommandée<sup>20</sup>

- pour les prothèses mécanique en position mitrale et ce quelle que soit la prothèse
- pour les prothèses mécaniques aortiques de première génération
- pour les prothèses mécaniques aortiques chez des patients ayant des facteurs de risque embolique (antécédent d'accident thromboemboliques, fibrillation auriculaire, dilatation cavitaire gauche marquée)

Une anticoagulation modérée avec un INR compris entre 2 et 3 est préconisée pour les prothèses mécaniques aortiques de deuxième génération, sans facteur de risque embolique supplémentaire associé<sup>7</sup>

## **b) Les bioprothèses :**

Les bioprothèses valvulaires correspondent à 3 types de greffes : les hétérogreffes (constituées d'un anneau métallique sur lequel s'insèrent trois valves biologiques fabriquées à partir de sigmoïdes aortiques de porc ou de péricarde de veau), les homogreffes (valves d'origine humaines, provenant de donneurs

d'organes, elles sont en théories des valves idéales mais souffrent du manque de donneurs) et les autogreffes (remplacement d'une valve aortique par une valve pulmonaire).

Selon l'American Heart Association (AHA), le risque thromboembolique devenant minime après 3 mois d'anticoagulation orale, il n'est pas recommandé chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire biologique de prolonger l'anticoagulation au-delà de 3 mois suivant la mise en place de la prothèse. Ensuite, l'anticoagulation ne reste justifiée qu'en cas de fibrillation auriculaire, de thrombose auriculaire ou d'embolie récente<sup>16 ; 17</sup>

L'intérêt éventuel de l'aspirine en cas de bioprothèse n'a pas fait l'objet d'essai clinique rigoureux<sup>8</sup>.

La fiche de transparence de l'AFSSAPS concernant les bioprothèses reprend ces recommandations. (Cf. *Tableau 4, pages 40-41*)

### **3. La prévention des thromboses sur cathéter chez les patients atteints de cancer**

En 2008, les recommandations pour la pratique clinique élaborées en collaboration avec la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) ne recommandent pas l'utilisation des anticoagulants chez les patients atteints de cancer en prévention primaire de la thrombose veineuse sur cathéter ; les études les plus récentes rapportant, chez ces patients, un taux de thrombose identique avec ou sans traitement anticoagulant préventif<sup>86</sup>.

### **4. La prévention primaire des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche**

Les anticoagulants oraux (warfarine) donnés à une dose suffisante pour maintenir un INR entre 2 et 3 sont efficace pour prévenir la thrombose veineuse après chirurgie de hanche et chirurgie gynécologique. Ils constituent l'alternative la mieux évaluée au traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM)<sup>21</sup>.

Cependant, dans ce contexte, l'utilisation de ces dernières est plus facile que celle des antagonistes de la vitamine K (qui nécessitent un suivi biologique étroit) ; c'est pour cette raison que celle-ci ne sont habituellement pas utilisées dans cette indication.

Selon les RCP version dictionnaire Vidal 2009, les antagonistes de la vitamine K sont indiqués « en prévention primaire des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche ». Dans ce cas, il est précisé que la prévention repose d'abord sur une héparinothérapie de bas poids moléculaire. La durée recommandée étant de 10 jours. En cas de nécessité, une anticoagulation prolongée par AVK est indiquée jusqu'à déambulation complète<sup>20</sup>.

## **5. La prévention secondaire des thromboses veineuses profondes**

### **a) Le but du traitement**

Le but principal du traitement anticoagulant oral en cas de thrombose veineuse profonde est une prévention secondaire, c'est-à-dire de prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire ou d'une nouvelle thrombose veineuse profonde. Ce risque de récurrence thromboembolique dépend du fait que la thrombose est idiopathique ou liée à une cause réversible. En effet, le risque de récurrence pour les patients avec une thrombose veineuse profonde idiopathique proximale se situe entre 10 et 27 % quand les anticoagulants sont arrêtés après 3 mois ; une prolongation du traitement à 6 mois semble réduire le risque de récurrence à 7% pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement<sup>22</sup>. Par conséquent, un traitement anticoagulant plus long est souvent considéré comme nécessaire quand la thrombose est idiopathique ou liée à une cause qui persiste.

Les antagonistes de la vitamine K sont donc efficaces en prévention secondaire des thromboses veineuses profondes mais au prix d'un risque de saignement accru. En effet, le risque de saignement majeur sous anticoagulant oral est de 3% par an avec un taux annuel d'accident mortel de 0,6%<sup>17</sup>. Par ailleurs, la fréquence des cas mortels de récurrence d'accident thromboembolique veineux est d'environ 5 à 7%. Le risque de décès du à une récurrence thromboembolique est donc contrebalancé par le risque de saignement du à l'anticoagulation<sup>17</sup>.

## **b) Les modalités de mise en route :**

L'héparine est le traitement initial de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire<sup>10</sup>. La durée optimale de l'héparinothérapie initiale dans le traitement des thromboses veineuses profondes est estimée entre 5 et 10 jours selon l'American Heart Association<sup>17</sup>.

Elle doit être relayée par un AVK : le début simultané de l'héparine et des antivitamine K est souhaitable pour 3 raisons :

- un chevauchement plus long entre les 2 traitements va permettre une baisse de tous les facteurs vitamine K dépendants qui n'ont pas une cinétique de décroissance uniforme
- une moindre durée du traitement par héparine permet une moindre fréquence des thrombopénies induite par l'héparine
- la durée d'hospitalisation est plus courte<sup>20</sup>

Les experts de l'American Heart Association recommandent dans cette indication un INR compris entre 2 et 3. En effet, une anticoagulation d'intensité modérée (INR entre 2 et 3) est aussi efficace qu'un INR compris entre 3 et 4,5 mais provoque moins de saignement<sup>17;23</sup>.

## **c) La durée du traitement**

La durée optimale du traitement après thrombose veineuse profonde reste une question débattue. En fait, aucune durée optimale n'est clairement établie du fait de la diversité des causes et donc de l'hétérogénéité du risque de récurrence<sup>24 ; 25 ; 26</sup>.

Lorsque la cause de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire est connue et réversible, 3 mois semble la durée optimale de traitement AVK ; l'efficacité étant similaire à un traitement de 6 mois avec un risque hémorragique moindre<sup>27</sup>.

Lorsque la cause n'est pas connue ou lorsqu'elle est connue mais non réversible (cancer par exemple) ou en cas de récurrence, le traitement AVK est, pendant sa durée effective, efficace sur le taux de récurrences thrombo-embolique mais avec un risque de complications hémorragiques<sup>28;29</sup>. L'évaluation, pour chaque patient de la balance

bénéfice (diminution du risque de récurrence de thrombose)/ risque (complications hémorragiques) du traitement est plus que jamais nécessaire.

#### **d) Le cas des thrombophilies<sup>29</sup>**

Les déficits en antithrombine ou l'existence d'un anticoagulant circulant qui se sont manifestés par un épisode thrombotique veineux justifient un traitement AVK au long cours.

Les déficits en protéines C et S associés à un épisode de thrombose veineuse auront tendance à être traités par AVK à vie même si dans cette situation, le rapport bénéfice/risque du traitement n'a jamais été évalué.

En cas de résistance à la protéine C activée (RPCa) par mutation Leiden du gène du facteur V hétérozygote, les règles de durée de traitement AVK ne seront pas modifiées. En cas de mutation homozygote, la conduite à tenir n'est pas validée.

#### **e) En pratique<sup>7</sup>**

La fiche de transparence de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé datant de 2001 mentionne que :

- Le traitement est à instaurer en relais de l'héparine
- La durée du traitement est de 3 à 6 mois dans la majorité des cas et supérieure à 6 mois en cas de récurrence ou en cas de persistance du risque thromboembolique
- En dehors d'un trouble grave de la coagulation, les données actuellement disponibles ne justifient pas la prolongation du traitement sur le seul argument d'une anomalie constitutionnelle ou acquise de la coagulation, lors du premier épisode thromboembolique.
- Des traitements de 4 à 6 semaines ont pu être proposés en cas de TVP distale postopératoire avec disparition du facteur de risque.

Dans tous les cas, l'INR cible recommandé est de 2,5.

## **6. Les suites de l'infarctus du myocarde**

Dans les suites d'un infarctus du myocarde, la mise en route d'un traitement anticoagulant oral et/ou inhibiteur de l'agrégation plaquettaire vise à réduire le risque de décès, de récurrence d'infarctus du myocarde, de complications thromboemboliques et d'accident vasculaire cérébral<sup>30</sup>.

La Société Française de Cardiologie<sup>10</sup> et l'AFSSAPS<sup>7</sup> recommandent la mise en place d'un traitement par antivitamine K à la place de l'aspirine en visant un INR entre 2 et 3 en cas d'infarctus du myocarde associé à :

- un anévrisme ventriculaire gauche
- un thrombus intra cavitaire
- une dysfonction ventriculaire gauche sévère
- une fibrillation auriculaire
- un antécédent thromboembolique artériel

Ces situations correspondent à un risque particulièrement élevé d'accident thromboembolique.

La durée du traitement varie entre 1 et 3 mois ou tant que persiste le risque<sup>7</sup>.

NB : En cas d'intolérance à l'aspirine, pour la prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, l'AFSSAPS recommande les anticoagulants oraux en visant un INR entre 2 et 3 à vie<sup>7</sup>.

## **7. Les valvulopathies**

Parmi l'ensemble des cardiopathies, les valvulopathies, et notamment les valvulopathies mitrales sont celles qui se compliquent le plus souvent d'accident thromboembolique. Dans ces indications, le traitement anticoagulant a fait la preuve d'une efficacité certaine mais non absolue puisqu'on ne dispose pas d'études randomisées.

### **a) Le rétrécissement mitral :**

Selon les experts de l'American Heart Association, le traitement anticoagulant oral est indiqué en cas de rétrécissement mitral dans le but de prévenir les phénomènes emboliques chez les patients<sup>16</sup>

- présentant un rétrécissement mitral associé à une fibrillation atriale qu'elle soit paroxystique, persistante ou permanente
- présentant un rétrécissement mitral avec un antécédent embolique artériel même en cas de rythme sinusal
- présentant un rétrécissement mitral avec présence d'un thrombus auriculaire gauche

Selon ces mêmes experts, le traitement anticoagulant est aussi indiqué mais cette fois avec un niveau de preuve plus faible<sup>16</sup>

- en cas de patients asymptomatique avec un rétrécissement mitral sévère et un atrium gauche de dimension supérieur ou égal à 55 mm à l'échographie
- en cas de rétrécissement mitral sévère avec un auricule gauche élargi et un contraste spontané à l'échographie

Le choix du degré d'anticoagulation (INR entre 2 et 3 ou INR entre 3 et 4) est empirique faute d'étude.

L'AFSSAPS quant à elle recommande un INR cible à 3,7 (INR compris entre 3 et 4,5)<sup>7</sup>

#### **b) L'insuffisance mitrale :**

La fréquence des complications emboliques est moins grande dans l'insuffisance que dans la sténose mitrale. Les facteurs qui favorisent l'embolie sont identiques à ceux du rétrécissement mitral<sup>10</sup>.

Les indications du traitement anticoagulant oral sont donc les mêmes que pour le rétrécissement mitral.

L'INR cible est fixé par l'AHA entre 2 et 3<sup>16</sup>.

#### **c) Le prolapsus valvulaire mitral :**

En cas de prolapsus valvulaire mitral, l'incidence des complications thrombo-emboliques apparaît faible (< 0,02 patients année)<sup>10</sup>

Aucun traitement antithrombotique n'est nécessaire en cas de prolapsus valvulaire isolé<sup>10</sup>. Les experts de l'AHA recommandent un traitement anticoagulant oral (warfarine) en cas de prolapsus valvulaire mitral associé à une fibrillation auriculaire chez les patients de plus de 65 ans ou hypertendus ou ayant un antécédent d'infarctus du myocarde<sup>16</sup>.

Chez les patients présentant un prolapsus valvulaire mitral et aux antécédents d'AVC, la warfarine est recommandée en cas de rétrécissement mitral, de fibrillation atriale ou de thrombus auriculaire gauche associé<sup>16;17</sup>.

Chez les patients avec prolapsus valvulaire mitral sans rétrécissement mitral, sans fibrillation auriculaire et sans thrombus dans l'oreillette gauche et ayant présenté une attaque cérébrale, un traitement par warfarine semble raisonnable en cas d'épaississement des feuillets de la valve mitrale<sup>16;17</sup>.

Chez les patients présentant un prolapsus valvulaire mitral et un accident ischémique transitoire (AIT) sous aspirine, un AVK est recommandé<sup>16;17</sup>.

#### **d) Les valvulopathies aortiques<sup>10</sup>**

Les accidents thrombo-emboliques sont beaucoup moins fréquents dans les valvulopathies aortiques que dans les valvulopathies mitrales. Ils sont habituellement en rapport avec la présence d'autres facteurs de risque tels que valvulopathie mitrale associée, fibrillation auriculaire, endocardite infectieuse, ou dysfonction ventriculaire gauche.

Aucun traitement anti-thrombotique n'apparaît souhaitable dans les valvulopathies non compliquées. Un traitement anticoagulant est par contre justifié en cas de fibrillation auriculaire ou d'antécédent d'accident thromboembolique. Dans ces cas, l'INR doit être compris entre 2 et 3.

## **8. Récapitulatif**



En résumé, voici les indications de traitement par antagoniste de la vitamine (AVK) avec l'INR cible et la durée de traitement correspondant telles qu'elles figurent dans la fiche de transparence de l'AFSSAPS de 2001<sup>7</sup> :

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
<p><b>Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</b></p>	
<p><u>Fibrillation auriculaire</u> (FA) selon les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>âge</u></li> <li>&lt; 65 ans avec facteur de risque*</li> <li>65 – 75 ans</li> <li>&gt; 75 ans**</li> </ul> <p>* antécédent d'accident ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée</p> <p>** après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque</p>	<p>Cible 2,5 ; INR 2 -3 ; Tant que dure la fibrillation auriculaire</p>
<p><u>Valvulopathies mitrales</u> (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) :</p> <p>Dilatation de l'oreillette et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche l'échocardiogramme</p>	<p>cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p>
<p><u>Prothèses valvulaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* prothèses mécaniques en position mitrale</li> <li>* prothèses mécaniques en position aortique</li> <li>- avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA....)</li> <li>ou de 1ère génération</li> <li>- sans autre facteur de risque ou de 2ème génération</li> </ul>	<p>cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p>

* prothèses mécaniques en position tricuspide * prothèses biologiques	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie  cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie  cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois
<b>Infarctus du myocarde :</b> Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois  cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie
<b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.</b> <i>* Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i>	cible 2,5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*
<b>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche</b>	cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thromboembolique
<b>Prévention des thromboses sur cathéter (à faibles doses).</b>	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.

**Tableau 4 :** indications du traitement par antagoniste de la vitamine K selon l'AFSSAPS de 2001<sup>7</sup>

## D. Les contre-indications au traitement par AVK :

### 1. La grossesse :

Les antagonistes de la vitamine K traversent la barrière placentaire surtout entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation. Ils sont tératogènes et peuvent être à l'origine d'embryopathies lors de l'exposition au cours du premier trimestre : 4% des grossesses exposées aux antagonistes de la vitamine K ont en effet présenté un syndrome malformatif associant une dysmorphie faciale (hypoplasie nasale liée à l'absence de septum nasal pouvant être à l'origine d'une obstruction des voies aériennes supérieures entraînant une insuffisance respiratoire néonatale) et des malformations épiphysaires (épiphyses ponctuées)<sup>31</sup>.

Le risque d'avortement spontané concerne 30 à 40 % des grossesses sous AVK<sup>31</sup>.

Plus rarement, des anomalies du système nerveux central et des hémorragies fœtales ont été décrites lors du second et du troisième trimestre de grossesse en cas d'exposition aux antagonistes de la vitamine K (fréquence estimée à 2,7%)<sup>31</sup>.

Enfin, l'utilisation des AVK lors de l'accouchement expose le fœtus à un risque hémorragique notamment intracrânien<sup>31</sup>.

L'héparine non fractionnée, qui ne traverse pas la barrière placentaire, est le traitement antithrombotique de référence chez la femme enceinte<sup>31</sup>.

Pour toutes ces raisons, les antagonistes de la vitamine K doivent être évités durant la grossesse, en particulier durant le premier et le dernier trimestre.

L'AFSSAPS recommande l'utilisation de l'héparine durant le premier trimestre et les quinze derniers jours de grossesse. L'usage des antivitamines K devant être réservée aux cas où l'héparine ne peut être utilisée<sup>32</sup>. Il s'agit en particulier des patientes enceintes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques. En effet, il apparaît que l'utilisation de l'héparine non fractionnée (à dose non ajustée) chez ces patientes est d'une moindre efficacité dans la prévention des accidents thrombo-emboliques artériels. Dans ce cas, les antagonistes de la vitamine K sont peut être utilisés<sup>33</sup>.

## **2. L'allaitement :**

La warfarine peut être prise par une femme qui allaite depuis le 5<sup>ème</sup> consensus de l'American College of Chest Physicians publié en 1998. Les nourrissons allaités par une mère traitée par AVK n'ont pas de modification de leur

temps de Quick (sous réserve de l'absence d'évaluation chez les prématurés). La warfarine est donc sans danger pour le nourrisson allaité selon les recommandations américaines<sup>34 ; 35</sup>.

S'il existe un consensus mondial contre-indiquant l'usage des dérivés de l'*indanedione* (Préviscan®) durant l'allaitement, il apparaît une discordance entre les recommandations américaines et celle de l'AFSSAPS concernant la warfarine. En effet, l'AFSSAPS recommande d'éviter l'allaitement en cas d'utilisation du groupe des *coumariniques* (dont fait partie la warfarine)<sup>32</sup>.

NB : comme tout enfant nourri au sein, une supplémentation en vitamine K1 est recommandée<sup>32</sup>.

### **3. Les syndromes hémorragiques ou les lésions susceptibles de saigner :**

Une lésion susceptible de saigner constitue une contre-indication absolue à l'utilisation des anticoagulants oraux. Il s'agit par exemple de l'ulcère gastro-duodéal récent, l'HTA maligne, la péricardite liquidienne, une intervention neurochirurgicale ou oculaire récente (< 1 mois), un accident vasculaire cérébral de moins d'1 mois (sauf embolie), des varices oesophagiennes<sup>36</sup>.

### **4. Insuffisance rénale sévère (soit une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min)<sup>7</sup>**

### **5. Insuffisance hépatique sévère**

### **6. Hypersensibilité connue à l'égard de l'anticoagulant oral ou d'un excipient**

### **7. Hypersensibilité ou intolérance au gluten :**

Il existe de l'amidon de blé (gluten) dans la forme commerciale de la fluindione (Préviscan®)<sup>7</sup>

## **E. Les interactions médicamenteuses avec les antagonistes de la vitamine K :**

On distingue deux types d'interactions médicamenteuses :

### **1. Les interactions pharmacocinétiques :**

Il s'agit ici de la modification de l'absorption des AVK, de leur liaison aux protéines plasmatiques ou de leur métabolisme. Il en résulte des possibilités de changement de concentration plasmatique de l'AVK soit dans le sens d'une diminution de concentration et donc de la majoration du risque de thrombose ; soit dans le sens d'une augmentation de la concentration plasmatique en AVK et donc de la majoration du risque de saignement<sup>4 ; 37</sup>.

#### **a) Les médicaments qui augmentent l'effet des Antagonistes de la vitamine K<sup>37 ; 38</sup>**

Il s'agit :

- du tramadol : c'est un opiacé qui expose au risque de saignement sous AVK
- certains AINS : il s'agit notamment de la phénylbutazone, du célécoxib
- des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (IRS) et la venlafaxine : certaines observations font état de saignements survenus sans modification de l'INR. Le mécanisme évoqué est un trouble de la fonction plaquettaire induit par l'IRS qui peut s'additionner à l'effet anticoagulant de la vitamine K<sup>37</sup>.
- des antidépresseurs imipraminiques notamment l'*amitriptyline*
- de certains antiépileptiques : l'acide valproïque, le felbamate
- de l'entacapone
- de l'amiodarone et d'autres antiarythmiques : du fait de la longue demi-vie de l'amiodarone, la surveillance de l'INR doit être prolongée après introduction de l'amiodarone, changement de posologie ou arrêt.

- de la pentoxifylline
- des hypolipémiants : statines ou fibrates associés à un AVK exposent à un risque d'augmentation de l'INR
- des antibactériens divers (sulfamides, bêtalactamines, macrolides, quinolones, cyclines, néomycine, isoniazide, chloramphénicol). Les mécanismes d'interaction ne sont pas toujours élucidés (trouble de l'absorption digestive, déplacement de liaisons protéiques, inhibition enzymatique, effet de l'antibiotique sur la coagulation...)
- des antifongiques azolés : tous sont impliqués quelle que soit la voie d'administration (voie générale, gel buccal ou voie vaginale)
- des antiparasitaires non imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnodazole)
- des interférons alpha et bêta qu'ils soient pégylés ou non
- des sulfamides hypoglycémiant
- des hormones thyroïdiennes
- des cytotoxiques : des observations d'augmentation de l'INR avec parfois des saignements ont été rapportées
- des hormones et antihormones sexuelles : tamoxifène, torémifène, raloxifène, tibolone, flutamide, bicalutamide, testostérone et danazole
- d'autres molécules : allopurinol, cimétidine, cisapride, colchicine, disulfirame, léflunomide, orlistat, piracétam, sibutramine, vitamine E
- de certaines plantes : ail, Gingko biloba, ginseng, cranberry.

### **b) Les médicaments qui diminuent l'effet des anticoagulants<sup>37 ; 38</sup>**

Ces médicaments diminuent l'INR et augmentent par conséquent le risque thrombotique. Il s'agit :

- de la colestyramine, du sucralfate : ils diminuent l'absorption digestive de l'antivitamine K
- de certains anticancéreux : azathioprine, cyclophosphamide, mitotane, mercaptopurine
- des inducteurs enzymatiques : ils augmentent le métabolisme des antagonistes de la vitamines K et la vitesse d'élimination. Il s'agit :

- des antiépileptiques (phosphénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)
- des antibiotiques (rifampicine, rifabutine)
- des antirétroviraux (efavirenz, névirapine, lopinavir, nelfinavir, ritonavir)
- du millepertuis
- du bosentan
- de l'aprépitant
- de l'oxcarbazépine
- du modafinil
- de la griséofulvine
- de la vitamine K : c'est l'antidote des antagonistes de la vitamine K

**c) les médicaments qui modifient l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K<sup>37 ; 38</sup>**

Il s'agit :

- des corticoïdes : les corticostéroïdes sont associés à un risque, soit d'augmentation, soit de diminution de l'INR même si les événements rapportés sont rares et en relation avec des doses élevées de corticoïde.

- des oestroprogestatifs
- des antiprotéases du HIV

- de l'alcool éthylique : l'alcool a un effet variable sur l'INR ; les grands buveurs réguliers ont parfois une diminution de leur INR peut être en raison d'un effet inducteur enzymatique de l'alcool. En cas d'atteinte de la fonction hépatique due à l'alcool, le risque hémorragique est augmenté. Par contre, une consommation modérée d'alcool n'est généralement pas considérée comme un problème<sup>39</sup>.

## 2. Les interactions pharmacodynamiques :

Si les interactions de type pharmacocinétique qui induisent une modification de l'INR, sont par conséquent facilement mesurables et donc relativement maîtrisables, il n'en est pas de même des interactions pharmacodynamiques.

Certains médicaments augmentent le risque de saignement par un mécanisme différent d'une action sur la coagulation. C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine qui ont une action antiagrégante dont l'effet s'ajoute à celui des antivitamines K<sup>37</sup>.

Les médicaments qui sont susceptibles d'agir avec les AVK sont très nombreux. L'AFSSAPS recommande donc en cas d'introduction, de modification ou d'arrêt d'un traitement s'associant aux AVK quel qu'il soit, d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification<sup>7</sup>.

### **3. Les interactions alimentaires :**

Puisque la vitamine K constitue l'antidote des anticoagulants oraux, il n'est pas surprenant qu'une alimentation riche en vitamine K (essentiellement des légumes) puisse réduire l'activité anticoagulante<sup>39</sup>.

On note ainsi des variations saisonnières de l'INR avec des valeurs plus basses au printemps et en été en rapport avec l'augmentation de la consommation de ces légumes riches en vitamine K<sup>9</sup>.

Une alimentation équilibrée et variée est recommandée, la consommation des aliments riches en vitamine K n'étant bien sûr pas interdite, leur apport doit être régulier afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR<sup>7</sup>.

Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les brocolis, les choux, les choux-fleurs, les choux de Bruxelles, la tomate, la laitue et les épinards<sup>7</sup>.

## **F. Les effets indésirables des antagonistes de la vitamine K :**

### **1. Les effets indésirables hémorragiques des antagonistes de la vitamine K :**

Le risque hémorragique constitue la complication principale des traitements antithrombotiques et des antivitamines K en particulier<sup>40</sup>.

Les événements hémorragiques ne sont pas tous d'égale gravité. Ceux-ci peuvent être classés en 3 catégories<sup>41</sup> :

- Les hémorragies fatales



- Les hémorragies majeures : il s'agit des saignements intracrâniens, oculaires, articulaires ou rétropéritonéaux ; mais aussi tout saignement nécessitant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive ou tout saignement entraînant une diminution du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 concentrés globulaires
- Les hémorragies mineures : ce sont tous les autres saignements (par exemple : épistaxis, ecchymoses.....)

Les principaux éléments favorisant les accidents hémorragiques inhérents aux AVK sont :

- l'intensité de l'anticoagulation
- la durée de l'anticoagulation
- des caractéristiques propres au patient
- les interactions médicamenteuses

#### **a) Hémorragie et niveau de l'anticoagulation<sup>40</sup>**

Il existe une relation forte entre l'intensité de l'anticoagulation et le risque hémorragique et ce quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant.

Le niveau d'anticoagulation est probablement le facteur de risque le plus important d'hémorragie cérébrale. Le risque hémorragique cérébral double pour chaque augmentation d'un point de l'INR.

#### **b) Hémorragie et caractéristiques du patient<sup>40</sup>**

L'âge semble être un facteur de risque indépendant de saignement majeur chez les patients traités par anticoagulants oraux sans que le mécanisme ne soit élucidé.

Le risque d'hémorragie majeure est plus important chez les sujets de plus de 75 ans (5% par an) que chez les sujets de moins de 75 ans.

Un certain nombre de co-morbidités ont été associées à une fréquence accrue de saignement sous warfarine. Il s'agit en particulier :

- de l'hypertension artérielle
- des accidents vasculaires cérébraux

- des infarctus du myocarde et des cardiopathies évoluées
- de l'insuffisance rénale
- de la présence de lésions cancéreuses et de leur sévérité
- Certains médicaments associés aux anticoagulants oraux en particulier l'aspirine majorent le risque hémorragique (Cf. chapitre des interactions médicamenteuses)

### **c) Hémorragie et durée d'anticoagulation<sup>42</sup>**

Le risque hémorragique paraît être plus élevé en début de traitement anticoagulant. Quatre études ont rapporté une fréquence des saignements plus importante en début de traitement. Dans l'une d'elle, la fréquence des événements hémorragiques majeurs passe de 3% par mois le premier mois à 0,8% par mois durant le reste de la première année et à 0,3% par mois par la suite<sup>42</sup>.

### **d) Estimation du risque hémorragique**

Le risque hémorragique d'un patient sous antagoniste de la vitamine K peut être estimé à l'aide d'échelles d'évaluation. Ces échelles sont basées sur l'identification de facteurs de risque indépendants de l'antagoniste de la vitamine K. Ainsi, deux modèles ont été développés et validés chez des patients traités par warfarine :

- la première échelle identifie 4 facteurs de risque indépendants de saignement : l'âge supérieur à 65 ans, un antécédent de saignement gastro-intestinal, un antécédent d'AVC. Les patients sont ensuite classés en patient à haut risque (3 facteurs de risque ou plus), patients à risque intermédiaire (1 ou 2 facteurs de risque), patients à bas risque (pas de facteur de risque)<sup>43</sup>
- la seconde échelle validée en cas de maladie thrombo-embolique veineuse repose sur une évaluation du risque basée sur l'âge (plus de 60 ans), le sexe masculin et la présence d'un cancer. Les patients étant ensuite classés en 3 niveaux de risque hémorragique (haut, intermédiaire et bas)

<sup>44</sup> ; <sup>45</sup>

Ces échelles d'évaluation du risque hémorragique ne doivent pas être les seuls critères de décision de mise en route d'un traitement par AVK mais elles doivent être utilisées en association avec d'autres éléments comme le statut cognitif du patient, la compliance thérapeutique, le risque thrombotique et les préférences personnelles. Le risque hémorragique nécessite d'être évalué non seulement à l'initiation mais aussi régulièrement tout au long du traitement<sup>40</sup>.

## **2. Manifestations immuno-allergiques<sup>7</sup>**

Chez certains patients, les dérivés de l'indanedione peuvent induire des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Ces effets sont rares et non dose dépendants.

Les différents symptômes peuvent être :

- oedème local, oedème de Quincke, prurit, urticaire,
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopenie).
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ;
- augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines voire hépatite avérée, le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle ;
- rarement une vascularite cutanée volontiers très purpurique, une stomatite ;
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse.
- fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

Dans ces cas, l'arrêt du traitement s'impose. S'ensuit le plus souvent une guérison sans séquelle. La réadministration des dérivés de l'indanedione est alors contre-indiquée.

Avec les coumariniques, des effets immunoallergiques ont également été décrits :

- éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt immédiat du traitement,
- très rarement : vascularite,
- très rarement : atteinte hépatique.

### **3. Autres effets indésirables :**

Des nécroses de la peau ou d'organes mous ont été mises en évidence avec les anticoagulants coumariniques<sup>46</sup>. Ces nécroses sont rares (moins de 0,01% des patients). Elles sont caractérisées par une lésion douloureuse de la peau (apparaissant entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour de traitement) initialement érythémateuse ou hémorragique qui devient bulleuse et rarement nécrotique. La cause de ces nécroses paraît être thrombotique mais la pathogénèse exacte est inconnue. Les patients présentant un déficit en protéine C ont un risque plus élevé. Le traitement repose sur l'arrêt des anticoagulants et l'utilisation de vitamine K. Le plasma frais congelé ou la protéine c concentrée peut aussi avoir un effet réversif sur les lésions<sup>39</sup>. La chirurgie est justifiée en cas d'extension de la nécrose.

Des chutes de cheveux, bien que rares ont été constatées chez des patients sous anticoagulants coumariniques<sup>39 ; 47</sup>.

Des rares cas de priapisme ont été décrits chez des patients sous warfarine<sup>48</sup>.

Des cas rares de cholestases résolutive à l'arrêt des anticoagulants oraux sont mentionnés<sup>49</sup>.

La vitamine K est impliquée dans le métabolisme osseux et le déficit en vitamine K est associé avec un risque ostéoporotique accru. Par conséquent, on a considéré que les patients traités au long cours par des antivitamines K pourraient avoir un risque de fracture ostéoporotique<sup>39</sup>.

Cependant, deux études d'observation réalisées chez des femmes âgées ont eu des conclusions divergentes concernant le risque fracturaire chez les patients sous AVK au long court, montrant pour l'une une augmentation du risque de fracture vertébrale et costale sous warfarine<sup>50</sup> et pour l'autre aucune différence significative de densité minérale osseuse<sup>51</sup>.

Enfin, de rares troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) ont été décrits<sup>7</sup>.

## **G. La surveillance biologique du traitement par antagoniste de la vitamine K :**

### **1. Du temps de Quick à l'INR :**

Le temps de Quick est le test le plus communément utilisé pour mesurer l'activité d'un antagoniste de la vitamine K<sup>17</sup>.

En France, les résultats du temps de Quick étaient convertis en pourcentage d'activité sous forme de taux de prothrombine (TP).

Le temps de Quick mesure l'activité de 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants : II, VII et X dont l'activité est réduite par la warfarine.

Ainsi, durant les premiers jours qui suivent la mise en route du traitement anticoagulant, le TQ reflète principalement la réduction du facteur VII (demi-vie d'environ 6 heures). Ensuite, la réduction des facteurs II et X prolonge le TQ<sup>17</sup>.

La mesure du temps de Quick est réalisée en additionnant du calcium et de la thromboplastine à du plasma citraté. Le terme « thromboplastine » fait référence à un extrait tissulaire de phospholipide et d'une protéine qui provient du poumon, du cerveau ou encore du placenta et qui contient à la fois le facteur tissulaire et les phospholipides nécessaires à promouvoir l'activation du facteur X par le facteur VIIa<sup>17</sup>.

L'activité de la thromboplastine est variable selon le tissu d'origine et sa préparation. Habituellement, le temps de Quick du patient est déterminé en même temps que celui d'un échantillon de plasma témoin et les deux valeurs sont souvent portées en ratio<sup>1</sup>.

Le TQ est allongé quand les niveaux fonctionnels du fibrinogène, du facteur V et des facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X) sont diminués. (Les niveaux réduits de facteur IX ou de protéine C ou S n'ont aucun effet sur le temps de Quick)<sup>4</sup>.

Les résultats de ces tests sont influencés par la nature et la sensibilité des réactifs commerciaux différents (thromboplastines) utilisés par les laboratoires de biologie. On comprend donc que les résultats du TQ pour un patient donné peuvent varier largement entre les laboratoires<sup>4</sup>.

Ceci rendait difficile la comparaison de résultats issus de laboratoires différents. L'utilisation dans un pays de résultats de travaux biologique d'un autre pays était aussi périlleuse.

Une standardisation des tests s'avérait donc nécessaire. Celle-ci fut réalisée en 1986 sous l'égide de plusieurs comités internationaux (Organisation mondiale de la santé, Comité international de standardisation en hématologie et Comité international thrombose et hémostase) où un nouveau mode d'expression à l'échelon international des résultats du temps de Quick a été adopté<sup>52</sup>.

Dans le cas de la surveillance des patients sous anticoagulants oraux, les résultats sont désormais exprimés sous la forme d'un index appelé International Normalized Ratio (INR). L'INR correspond à l'équation suivante :

$$\text{INR} = (\text{Temps de Quick du patient} / \text{Temps de Quick du témoin})^{\text{ISI}}$$

C'est le rapport du TQ du patient sur le TQ du témoin qui aurait été obtenu avec une méthode standardisée utilisant une thromboplastine standard de l'Organisation Mondiale de la Santé

Le rapport des temps de Quick est élevé à la puissance ISI : Index de Sensibilité Internationale. Cet index est une caractéristique de la thromboplastine utilisée.

Sa détermination se fait par une comparaison avec la thromboplastine de référence internationale (OMS). Celle-ci a par définition un ISI égal à 1.

Pour chaque thromboplastine, le fabricant doit donc fournir une valeur d'ISI correspondante qui est en principe vérifiée localement.

Par exemple : un patient qui a un temps de Quick de 24 secondes pour un temps de Quick témoin à 12 secondes ; si la thromboplastine utilisée à un ISI à 2, l'INR trouvé sera donc de  $(24/12)^2$  soit de 4.

L'INR en dehors de tout traitement chez un sujet normal est égal à 1.

La détermination de l'INR permet par conséquent d'uniformiser les résultats de laboratoires, d'améliorer le suivi des patients mobiles et de pouvoir comparer les

résultats d'études différentes et parlant un langage commun à l'échelon international<sup>52</sup>.

Ce mode d'expression ne dispense pas de la standardisation des gestes techniques et des procédures de contrôle de qualité des examens biologiques<sup>52</sup>.

## 2. Modalités de la surveillance biologique

Concernant le traitement par anticoagulant oral, on distingue deux phases<sup>17</sup> :

- l'initiation du traitement
- la poursuite du traitement

Après la mise en route du traitement par antivitamine K, le dosage de l'INR doit être fréquent jusqu'à ce que ce dernier se stabilise. Ensuite la fréquence des contrôles de l'INR est réduite.

Un effet anticoagulant est observé dans les 2 à 7 jours suivant la mise en route de l'anticoagulation orale selon la dose administrée<sup>17</sup>.

Compte tenu de ce délai, si une anticoagulation rapide est nécessaire, une héparinothérapie doit être administrée de manière concomitante à l'AVK pour une durée d'au moins 4 jours. L'héparinothérapie pouvant être stoppée lorsque l'INR se situe dans la zone thérapeutique 2 jours consécutifs<sup>17 ; 32</sup>.

Concernant la warfarine, la dose initiale est de 5 mg par jour<sup>17</sup>.

Si la mise en route d'une anticoagulation n'est pas urgente (par exemple pour une fibrillation auriculaire chronique), on débutera par une dose de warfarine de 5 mg par jour ce qui produira un effet anticoagulant en 6 jours en moyenne<sup>17</sup>.

Des doses de warfarine inférieures à 5 mg sont nécessaires chez des patients ayant un risque accru de saignement notamment chez les patients âgés<sup>17</sup>.

L'Afssaps recommande un contrôle biologique à 48 +/- 12 heures après le début du traitement, afin de détecter une hypersensibilité. La fiche de transparence précise qu'un INR supérieur à 2 au moment de ce contrôle précoce doit faire réduire la posologie car il annonce un surdosage<sup>32</sup>.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit se faire après 2 à 4 jours et des contrôles seront répétés tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation de l'INR<sup>32</sup>

Enfin, il est conseillé de réaliser un contrôle de l'INR en cas de modification des conditions cliniques, de maladie intercurrente, de mise en route ou d'arrêt d'un

médicament (même en cas de phytothérapie), de changement de régime alimentaire<sup>37</sup>.

### **3. Que faire en cas de surdosage en antagoniste de la vitamine K ?<sup>53</sup>**

Le Groupe d'Etude Hémostase et Thrombose (GEHT) en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi des recommandations en avril 2008 concernant la prise en charge des patients avec surdosage en AVK. On distingue deux situations selon qu'il existe ou pas d'hémorragie :

#### **a) En l'absence de saignement :**

La recommandation préconise une prise en charge ambulatoire si le contexte le permet, c'est-à-dire s'il n'existe pas de facteur de risque hémorragique (âge, comorbidité, antécédent hémorragique). Dans le cas contraire, une hospitalisation est recommandée.

La conduite à tenir est résumée dans le tableau ci-dessous.



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

**Tableau 5 :** Prise en charge des surdosages asymptomatiques en antivitamines K<sup>53</sup>.

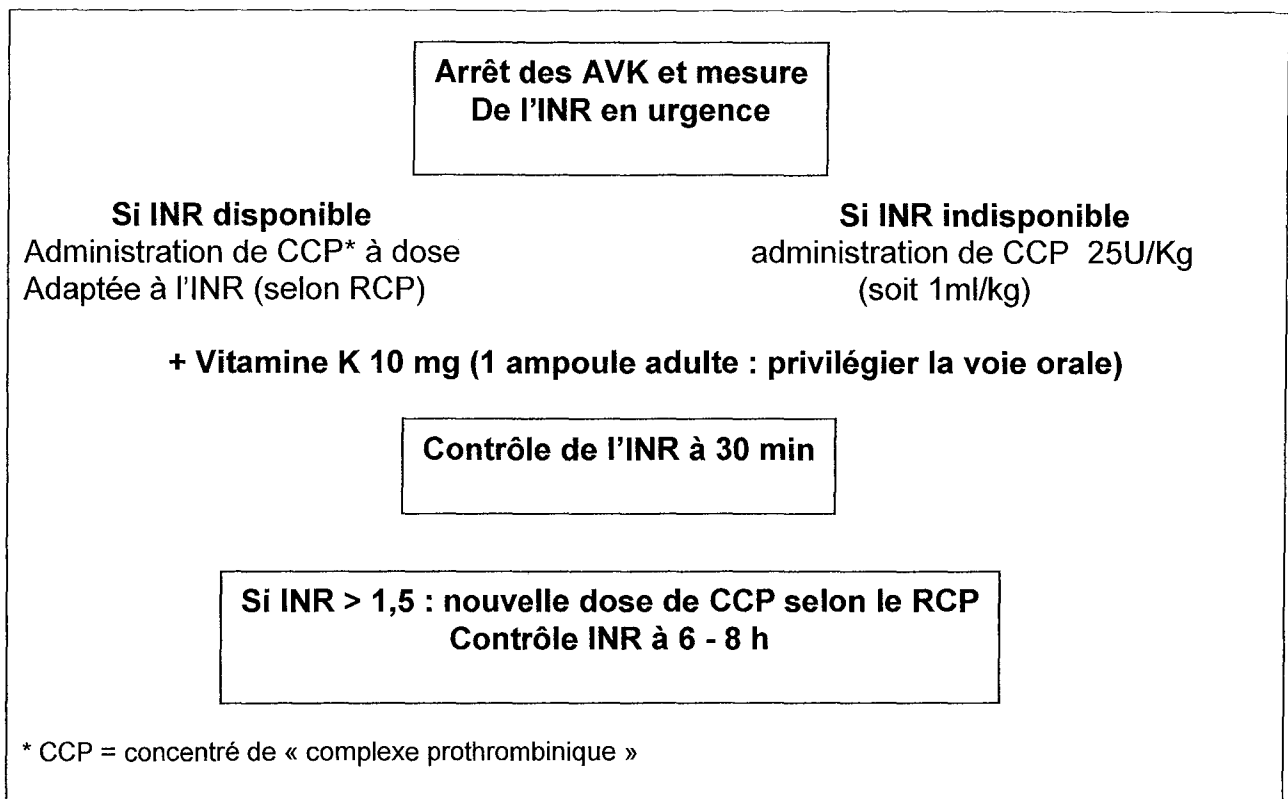
Il est recommandé de contrôler l'INR le lendemain et la reconduction des mesures thérapeutiques si l'INR reste suprathérapeutique.

#### b) En cas d'hémorragie ou de traumatisme :

Une hémorragie grave ou potentiellement grave justifie une prise en charge hospitalière.

Les critères de gravité sont les suivants :

- abondance du saignement, apprécié sur son retentissement hémodynamique
- localisation du saignement pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel
- absence de contrôle par les moyens habituels.
- nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.



**Tableau 6 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave<sup>53</sup>**

En cas d'hémorragie non grave, les recommandations consistent à privilégier la prise en charge ambulatoire, à chercher et à corriger un surdosage et à chercher la cause de l'hémorragie.

En cas de traumatisme crânien, une hospitalisation systématique de 24 heures est recommandée avec indication d'un scanner cérébral immédiat en cas de symptômes neurologiques et différé de 4 à 6 h dans les autres cas.

La reprise de l'AVK doit se faire dans un délai fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de l'AVK.

## **H. Les précautions d'emploi liées à l'utilisation des antivitamines K :**

### **1. Antagonistes de la vitamine K : chirurgie et actes « invasifs »**

Certains actes qui occasionnent des saignements de faible intensité et aisément contrôlés peuvent être réalisés sans interrompre les AVK :

- La chirurgie cutanée : en cas de biopsie cutanée, de biopsie de lésions superficielles ou de gestes peu invasifs, la poursuite du traitement AVK (avec un INR compris entre 2 et 3) associé à un geste d'hémostase locale est suffisant<sup>7</sup>.
- En cas d'extraction dentaire, l'arrêt de l'AVK ne paraît pas justifié si le traitement est équilibré et l'INR < 4<sup>54</sup>.
- La chirurgie de cataracte ne justifie pas d'arrêt du traitement AVK<sup>53</sup>.
- Certains actes d'endoscopie digestive ou de rhumatologie à faible risque hémorragique ne justifient pas l'interruption des AVK<sup>53</sup>.

Ces actes pourront être réalisés sous AVK à condition que l'INR contrôlé avant le geste soit compris entre 2 et 3 et en l'absence de risque médical associé (autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou l'équilibre du traitement anticoagulant)<sup>53</sup>.

Pour les autres cas, l'interruption des AVK se fera avec ou sans relais par héparine selon le risque thromboembolique de la pathologie qui motive le traitement AVK<sup>53</sup>.

### **2. Autres précautions d'emploi<sup>7</sup>**

Les injections intramusculaires chez les patients sous AVK sont à proscrire en raison du risque d'hématome.

Chez le sujet âgé et très âgé, la décision d'un traitement et son suivi doivent prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :

- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,

- risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

En cas d'insuffisance rénale chronique « sévère », les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :

- d'insuffisance hépatique,
- d'hypoprotidémie,
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

## **I. Le marché des Antagonistes de la vitamine K en France et dans le monde :**

Les antagonistes de la vitamine K constituent une classe thérapeutique ancienne, à l'efficacité démontrée et utilisée dans le monde entier.

Aux Etats-Unis d'Amérique et dans les pays anglo-saxons, le seul AVK utilisé est la warfarine qui constitue l'AVK de référence au niveau international. Cette molécule a en effet servi à presque tous les essais contrôlés disponibles dans la littérature mondiale.

A l'échelle européenne, la warfarine est largement prescrite, notamment dans des pays comme les Pays-Bas ou l'Italie dans lesquels la prise en charge des patients est réalisée au sein de cliniques d'anticoagulants. Le Royaume-Uni suit les recommandations internationales et utilise largement la warfarine<sup>80</sup>.

En France, comme en Allemagne, le marché des AVK fait figure d'exception. Il existe en effet 3 molécules disponibles : la fluindione (Préviscan®), l'acénocoumarol (Sintron® et Minisintron®) et la warfarine (Coumadine®). En 2003, des données nationales montraient que la fluindione était de loin l'AVK le plus prescrit (72%), devant l'acénocoumarol (21%) et enfin la warfarine avec seulement 7% des prescriptions<sup>70</sup>. En 1999, l'arrêt de la commercialisation de la warfarine avait même

été envisagé par le laboratoire en raison de sa faible rentabilité économique et la monographie avait disparu du dictionnaire Vidal 2000 : la warfarine ne représente en France qu'un petit marché, et son coût est faible. Toutefois, les arguments scientifiques majeurs ont permis de maintenir sa présence sur le marché<sup>80</sup>.

### **III. LA IATROGENIE DES ANTICOAGULANTS ORAUX : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE EVITABLE**

#### **A. La iatrogénie médicamenteuse :**

La iatrogénie médicamenteuse correspond à l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament.

On distingue les pathologies iatrogènes en rapport avec l'usage normal du médicament qui sont donc inévitables et celles résultant d'une utilisation du médicament non-conforme aux indications et recommandations, qui peuvent donc être évitées<sup>55</sup>.

Une enquête nationale menée en France en 1997 par les Centres régionaux de Pharmacovigilance, révélait que 10 % des patients hospitalisés en hôpital public, un jour donné, présentaient au moins un effet indésirable médicamenteux<sup>3</sup>. Celui-ci étant apparu dans la moitié des cas avant l'hospitalisation et dans l'autre moitié durant l'hospitalisation<sup>56</sup>. Dans 1/3 des cas, les effets indésirables étaient considérés comme graves et dans 31% des cas, l'effet indésirable était en rapport avec une utilisation non-conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)<sup>57</sup>.

Selon une enquête prospective datant de 1998 et incluant plus de 3000 hospitalisations dans plusieurs services médicaux d'établissement publics français, 3% des patients hospitalisés l'étaient pour un effet indésirable médicamenteux<sup>58</sup>.

En 2000, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance a montré que 8% des patients hospitalisés dans des services de neurochirurgie pour hémorragie du système nerveux central étaient traités par des AVK<sup>59</sup>.

L'« enquête nationale sur des événements indésirables graves liés aux soins » (ENEIS) date de 2005. Il s'agit de la première étude française d'envergure concernant les effets indésirables des soins : elle porte sur 8754 patients et 35234 jours d'hospitalisation<sup>60</sup>.

Cette étude a évalué :

- les soins ambulatoires puisqu'elle s'est intéressée aux effets indésirables ayant motivé les hospitalisations : il apparaît que le médicament a été impliqué dans 39% des motifs d'hospitalisation
- les soins hospitaliers : elle a en effet étudié les effets indésirables durant l'hospitalisation. Il ressort que 20 % de ceux-ci sont dus à des médicaments

Le médicament a représenté l'essentiel des admissions à l'hôpital causées par un effet indésirable d'un « produit de santé » : 1,6% des hospitalisations ont été motivées par un effet indésirable des soins médicamenteux ; 2,5% des hospitalisations en médecine sont dues à des effets indésirables graves des soins médicamenteux.

Ceux-ci sont liés soit à des effets intrinsèques des médicaments, soit à des erreurs ou parfois aux deux. Les erreurs liées aux médicaments sont responsables de la moitié des hospitalisations et ont été observées au cours du tiers des séjours hospitaliers.

Cette étude révèle que certaines catégories de sujets sont plus touchées que d'autres. Il apparaît que ce sont les personnes âgées qui sont les plus vulnérables : 11,4% des hospitalisations en gériatrie et 7/ 1000 journées d'hospitalisation résultent d'un effet indésirable grave des soins médicamenteux.

En 2007, EMIR, une étude prospective menée par les centres régionaux de pharmacovigilance estime à 143915, le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments, soit une incidence de 3,6%. Le nombre annuel de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux est estimé à 1 480 885<sup>55</sup>.

## **B. La iatrogénie des anticoagulants oraux.**

En 2001, l'AFSSAPS estimait entre 400000 et 580000 le nombre de français traités par antagoniste de la vitamine K<sup>7</sup>.

En 2007, on estime à plus de 900000 le nombre de patients traités par AVK<sup>2</sup>.

D'après une étude transversale menée en 1998 par les centres Régionaux de pharmacovigilance, les AVK étaient la première classe thérapeutique impliquée dans les accidents iatrogènes<sup>60</sup>.

En France, 18000 hospitalisations seraient dues à un accident iatrogène lié à la prise d'antivitamine K<sup>45</sup>.

En 2000, l'AFSSAPS a procédé à une analyse approfondie des données de pharmacovigilance et a répertorié les hospitalisations pour hémorragies du système nerveux central (les complications les plus graves du traitement anticoagulant) dans 40 services de neurochirurgie : il apparaît que 8% de ces hémorragies concernaient des patients sous antivitamine K<sup>59</sup>.

En 2005, d'après l'étude ENEIS, la classe thérapeutique la plus impliquée dans les effets indésirables graves des soins médicamenteux a été celle des anticoagulants (devant les médicaments cardiovasculaires, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les psychotropes et les cytotoxiques). Dans cette étude, 33,6% des effets indésirables graves des soins médicamenteux étaient dus à un anticoagulant. Les personnes âgées ont été les premières victimes des effets indésirables graves liés au traitement anticoagulant<sup>61</sup>.

En 2007, l'étude de pharmacovigilance EMIR (Effets Indésirables des Médicaments Incidence et Risque), financée par l'AFSSAPS, indique que 3,6% des hospitalisations sont dues à un effet indésirable médicamenteux et que 1 hospitalisation sur 200 est motivée par un accident grave lié aux AVK ; la fréquence des hospitalisations étant plus élevée chez les plus de 75 ans. Ce taux est comparable à celui observé en 1998 alors que le nombre de patient sous AVK a doublé en 10 ans<sup>2</sup>.

### **C. Des erreurs évitables :**

Au travers de l'étude ENEIS, il apparaît que ces effets indésirables graves sont en partie évitables : ils résultent en effet soit d'erreurs de suivi ou d'administration (31% des cas) soit d'absence de traitement (19% des cas)<sup>61</sup>

Selon l'étude EMIR, pour 1 patient sur 3, l'effet indésirable a été considéré comme évitable, et « potentiellement » évitable dans 17% des cas. Une interaction médicamenteuse a été à l'origine de 30% des effets indésirables observés<sup>2</sup>.



## 1. L'information et l'éducation du patient sous AVK

L'éducation du patient vis-à-vis de son traitement est un élément fondamental de la sécurité de prescription des anticoagulants oraux. En France, en 2004, une étude pilote chez des patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique montrait une diminution d'un facteur 4 du risque hémorragique chez les patients ayant suivi un programme d'éducation<sup>81</sup>.

Dès la mise en route d'un traitement AVK, et même en cas de traitement de courte durée, tout patient doit recevoir des éléments d'éducation thérapeutique. Les professionnels de santé devront expliquer au patient le but du traitement, ses risques, le principe de l'INR et de l'adaptation posologique, les interactions médicamenteuses, la dangerosité de l'automédication, les adaptations de son mode de vie le cas échéant (activité sportive ou professionnelles), de son alimentation (stabilité du régime alimentaire et aliments riches en vitamine K), la conduite à tenir en cas d'urgence<sup>1</sup>.

## 2. Le carnet de suivi : un outil essentiel

Pour aider à la prise en charge et à la surveillance du traitement AVK, l'Autorisation de Mise sur les Marché (AMM) des anticoagulants oraux recommande l'utilisation d'un carnet d'information et de suivi<sup>1</sup>. En 2009, l'Afssaps, dans sa mise au point sur le « bon usage du traitement AVK », précise que chaque patient sous AVK doit être en possession de ce carnet.

Le carnet de l'AFSSAPS a été élaboré en 2004. En septembre 2008, l'Afssaps a mis à jour ce carnet d'information et de suivi du traitement AVK (*Cf. annexe 1*) en améliorant sa lisibilité. Il comprend désormais une carte détachable signalant la prise d'une traitement par AVK (à glisser dans le portefeuille)<sup>62</sup>.

Chaque médecin peut en disposer en faisant la demande auprès de la Fédération Française de Cardiologie (FFC). Les biologistes ou les pharmaciens peuvent l'obtenir auprès du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française<sup>62</sup>.

Le carnet « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » :

- est un outil éducatif pour le patient sous AVK puisqu'il précise les règles du bon usage des AVK et répond à des questions pratiques que se posent les patients.
- est un outil qui rassemble des données nécessaires au suivi des patients sous AVK : indication thérapeutique, médicament prescrit, INR cible, résultats des dosages d'INR
- est un outil de coordination des soins : il permet de mieux informer les différents professionnels de santé qui suivent le patient sous AVK (médecin généraliste, médecin de garde, médecin hospitalier, spécialistes, dentistes, pharmacien)

Une étude d'impact de l'Afssaps datant de 2007 estimait qu'un patient sur deux possédait ce carnet et que son utilisation semblait avoir une influence positive sur les connaissances qu'ont les patients de leur traitement AVK<sup>62</sup>.

Un exemplaire du carnet se trouve en *Annexe 1*.

### **3. Le développement des cliniques d'anticoagulants (CAC)<sup>63</sup>**

Les cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centre de surveillance des traitements antithrombotiques sont des structures sanitaires, publiques ou privées, créées dans le but d'améliorer la prise en charge des patients sous AVK et de diminuer les accidents liés à la prise d'anticoagulants oraux.

La première clinique des anticoagulants a vu le jour en 1949 aux Pays-Bas ; ce pays compte désormais plus de 80 cliniques qui suivent 90% des patients traités par AVK. En Italie, il existe une fédération des cliniques d'anticoagulants (255 cliniques) qui suivent 30% des patients sous AVK. Ces cliniques existent également aux USA, Canada, Espagne, Allemagne, Royaume-uni. C'est seulement en 1998 qu'a été créée une structure de ce type en France, à Toulouse par la collaboration entre un service de médecine vasculaire et une équipe d'hémostase. Par la suite, d'autres centres ont vu le jour en France : Brest, Dôle, Limoges, Saint Etienne, Strasbourg, Lille.

Les CAC ont un rôle éducatif vis-à-vis des patients sous anticoagulants oraux et un rôle de gestion du traitement anticoagulant en participant à l'adaptation de la posologie.

L'éducation du patient vis-à-vis de son traitement se fait par le biais d'une équipe spécialisée (un médecin et une infirmière spécifiquement formés à cette tâche) avec un enseignement qui s'adapte à chaque patient en utilisant différents supports (vidéo, livrets...). Les consultations peuvent être individuelles ou en groupe.

Les patients sont mis en situation avec des cas concrets (manipulation des comprimés, gestion des complications, des surdosages.....)

La place des cliniques d'anticoagulants au sein du système de soin est variable selon les pays. Ainsi, par exemple, aux Pays-Bas et en Italie, les CAC sont des structures autonomes : elles assurent la prélèvement sanguin, la consultation médicale, l'adaptation posologique et fixent la date du prochain contrôle biologique.

En France, en l'absence de CAC, la gestion du traitement par AVK se fait par un duo constitué du laboratoire de proximité et du médecin traitant.

Le laboratoire assure le prélèvement sanguin, la détermination de l'INR et sa transmission au médecin traitant. Ce dernier prescrit le traitement, détermine la dose d'anticoagulant et la date du prochain contrôle sanguin.

En France, les CAC ont donc dû s'adapter à ce modèle et s'interposer entre le laboratoire privé de proximité et le médecin traitant. Celui-ci, avec son accord, délègue la gestion du traitement anticoagulant aux CAC qui reçoivent les résultats biologiques directement du laboratoire, réalisent l'adaptation posologique et fixent la date du prochain INR.

L'évaluation de la prise en charge des patients par les cliniques des anticoagulants a été réalisée dans de nombreux pays.

Ces études, même si elles n'étaient pas randomisées, ont montré une augmentation du temps passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée. De plus, le suivi par une CAC, par rapport au suivi traditionnel permet de diminuer d'un facteur 3 à 4 la mortalité et la morbidité liée à l'usage des anticoagulants oraux.

En France, l'étude « COMPARE » avait pour objectif de comparer les résultats cliniques obtenus chez 1005 patients traités par AVK en fonction du mode de surveillance : CAC ou réseau conventionnel (médecin généraliste). Contrairement aux autres pays, il ne semble pas que la prise en charge des patients dans un

réseau de soins spécialisé réduise le risque d'événements thrombotiques ou hémorragiques majeurs<sup>55</sup>.

#### **4. La pratique de l'automesure et/ou de l'autosurveillance de l'INR**

On parle d'« automesure » lorsque le patient détermine seul son INR, sans avoir recours à un prélèvement de sang veineux au laboratoire<sup>63</sup>. On parle d'« autosurveillance » lorsque le patient, non seulement mesure seul son INR mais réalise également seul les ajustements posologiques nécessaires<sup>64</sup>.

Les appareils d'automesure de l'INR sont apparus à la fin des années 80 et sont utilisés dans plusieurs pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Suisse) ainsi qu'aux USA. Ces appareils sont portatifs et utilisables individuellement par chaque patient sous AVK. Ils permettent la mesure de l'INR à partir d'une goutte de sang capillaire. Le développement de cette technique est proche de celui de la glycémie capillaire. Comme un patient diabétique peut à l'aide d'un « glucomètre » contrôler sa glycémie, un patient sous AVK peut, grâce au « coagulomètre » mesurer lui-même son INR, sans recours au laboratoire et au prélèvement veineux<sup>64</sup>. La fiabilité de tels appareils est prouvée. Ainsi, les différentes études ayant comparé les résultats de l'INR mesuré au laboratoire et ceux obtenus grâce aux coagulomètre, montrent une assez bonne concordance entre les deux techniques de mesure. Cette corrélation est dépendante du respect des bonnes conditions de prélèvement (le sang prélevé ne devant pas être coagulé ni partiellement activé, ce qui nécessite un afflux sanguin suffisant et l'application rapide de la goutte de sang sur la bande test)  
64 ; 65

Les études cliniques étrangères ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure par rapport à la surveillance habituelle<sup>66</sup>. Une méta-analyse récente publiée dans le Lancet montre que l'automesure de l'INR augmente de manière significative le temps passé dans la zone d'INR cible par rapport à une prise en charge classique<sup>65</sup>. L'automesure comparée à une surveillance classique de l'INR réduit de manière significative la fréquence des événements thrombo-emboliques ainsi que les hémorragies majeures<sup>65</sup>.

Une étude de 2004 a montré une augmentation de la satisfaction générale des patients qui utilisent désormais l'automesure et plus encore de ceux utilisant l'autocontrôle ; il est aussi noté une diminution de l'anxiété et du retentissement sur la vie sociale<sup>67</sup>.

Toutefois, ces résultats sont issus de pays où l'éducation des patients est réalisée dans le cadre de prise en charge globale, le plus souvent au sein de cliniques d'anticoagulant. Ces structures sont peu développées en France et ont un mode de fonctionnement différent des autres pays.

En 2009, en France, l'assurance maladie ne prend pas en charge les dispositifs d'auto-mesure chez les adultes. La prise en charge des dispositifs d'automesure de l'INR est réservée aux enfants de moins de 18 ans traités par AVK au long cours (population restreinte et prélèvement souvent difficiles à réaliser)<sup>68</sup>.

En 2009, en France, La Haute Autorité de Santé (HAS) met avant tout la priorité à l'éducation thérapeutique des professionnels de santé et des patients qui reste très largement perfectible et qui est à l'origine des mauvais suivis et de l'adaptation insuffisante des traitements ; le développement des techniques d'automesure et d'auto-surveillance ne devenant pertinent qu'une fois cette éducation réalisée<sup>66</sup>.

## **IV. AUDIT : « LE TRAITEMENT PAR AVK : SECURITE DE LA PRESCRIPTION »**

### **A. Méthodologie :**

#### **1. Objectifs :**

Partant du constat que les antagonistes de la vitamine K représentent la classe thérapeutique la plus impliquée dans les effets indésirables graves liés aux soins, la finalité de cette étude était d'améliorer la sécurité de prescription des AVK afin d'en limiter la iatrogénie.

Pour cela, il s'agissait dans un premier temps d'évaluer les pratiques de médecins généralistes Lorrains vis-à-vis des règles concernant la prescription et le suivi des patients sous anticoagulant oraux. Dans un second temps au vu des résultats, il s'agissait de dégager des pistes d'amélioration de leur prise en charge avant d'évaluer l'impact de ces recommandations.

#### **2. Matériel<sup>69</sup>**

L'outil d'évaluation utilisé est l'audit médical.

L'audit médical est une méthode d'évaluation qui permet, à l'aide de critères déterminés, de comparer la pratique du médecin à des références admises, pour améliorer la qualité des soins délivrés aux patients.

Il s'agit d'une démarche volontaire qui respecte l'anonymat des participants et le secret médical.

Deux étapes se succèdent :

- La préparation : un groupe de médecins choisit un thème de travail (le traitement par antagonistes de la vitamine K dans ce cas), recherche l'existence de références auxquelles il adhère (ici, la fiche de transparence de l'AFSSAPS concernant le traitement AVK publiée en 2001). Il conçoit le protocole de recueil de données.
- La réalisation : Le recueil de données est effectué par les médecins qui le souhaitent, appartenant ou non au groupe de préparation.

L'analyse de ce premier recueil permet d'apporter une réponse à la question que posait le travail d'évaluation : la pratique est-elle en accord avec le référentiel ?

Sinon, quel est l'écart entre les données recueillies et l'objectif souhaité ?

Si le niveau souhaité n'est pas atteint, les membres du groupe vont tenter d'analyser les raisons de cet écart, puis de déterminer le type d'action à mener pour modifier les pratiques.

Une nouvelle enquête de pratique est réalisée après un certain délai, afin de vérifier la progression des participants.

### **3. Le Groupe Lorrain d'Audit Médical<sup>85</sup>**

L'audit « traitement par AVK : sécurité de la prescription » a été réalisé par le Groupe Lorrain d'Audit Médical (GLAM). Ce groupe a été créé en 1993 sur l'initiative de médecins lorrains motivés par l'évaluation médicale. Le GLAM a pour objet le développement et la promotion de l'évaluation des pratiques des professionnels de santé, en médecine ambulatoire, au moyen de l'audit médical.

En 16 ans d'existence, le GLAM a mené à bien 31 audits dont certains ont fait l'objet de publications dans la Revue du Praticien Médecine Générale. Plusieurs thèses soutenues à Nancy avaient pour objet un audit réalisé avec le GLAM.

Il s'agit donc d'un groupe bien rôdé à l'exercice de l'audit.

#### **B. Les modalités du 1<sup>er</sup> tour d'audit**

Le premier tour d'audit s'est déroulé entre août 2007 et août 2008.

Des questionnaires sous forme de grille ont été envoyés à 2300 médecins généralistes des quatre départements lorrains.

Chaque médecin a reçu :

- la grille d'audit (Cf. Annexe 2) accompagnée d'un feuillet annexe rappelant les indications du traitement par antagoniste de la vitamine K (selon les recommandations de l'AFSSAPS de 2001)

- un argumentaire expliquant ce qu'est un audit médical et justifiant l'audit en mettant en avant l'importance de la iatrogénie liée aux anticoagulants oraux (Cf. annexe 3).

A la fin de l'argumentaire, nous avons fait figurer un tableau émanant du dossier AVK de l'AFSSAPS de 2001<sup>7</sup> et mentionnant la conduite à tenir en cas d'INR trop élevé et/ou de complication hémorragique (Cf. annexe 3).

## **1. Critères d'inclusion**

Il s'agissait d'inclure les patients vus en consultation par le médecin généraliste, sous traitement AVK depuis au moins un mois et ayant déjà consulté au moins une fois depuis l'instauration du traitement. Ces critères avaient pour but l'inclusion de patients faisant l'objet d'un suivi régulier par le médecin généraliste.

Le médecin complétait le tableau lors de chaque consultation d'un patient sous AVK et en présence du patient. Il s'agissait donc d'un recueil prospectif.

Il était possible d'inclure jusqu'à 14 patients par grille, aucun délai maximum pour le remplissage de la grille n'a été défini et la grille pouvait être renvoyée même si les 14 patients ne pouvaient être inclus.

## **2. Les critères**

La grille d'audit comportait 10 critères, élaborées et validées par les membres du Groupe Lorrain d'Audit Médical. Le but de ces questions était de savoir si le respect des indications et le suivi des patients sous AVK étaient conformes à la fiche de transparence de l'Afssaps de 2001 qui constituait notre référentiel. Toutefois, certains critères de qualité de prise en charge ont été élaborés par accord professionnel lors des séances d'élaboration de la grille par les membres du GLAM.



### **- Quel est l'âge du patient ?**

L'âge des patients sous AVK est une donnée importante à connaître dans la mesure où pour certaines pathologies comme la fibrillation auriculaire, l'âge est un critère d'indication ou de non indication du traitement AVK.

### **- Quelle est l'indication du traitement ?**

La sécurité de la prescription des AVK passe par le respect strict de leurs indications telles qu'elles sont mentionnées dans la fiche de transparence de l'AFSSAPS de 2001<sup>7</sup>.

### **- Quelle est la durée écoulée depuis l'introduction des AVK ?**

Quelle que soit l'indication initiale de mise sous antagoniste de la vitamine K, ce traitement se doit d'être régulièrement réévalué en pesant la balance bénéfice-risque. Nous avons voulu savoir par cette question si des traitements étaient inutilement prolongés.

### **- Quelle est la molécule utilisée ?**

Même si aucune donnée clinique ne permet de recommander telle ou telle molécule, la warfarine, qui a servi à la plupart des études cliniques, est l'AVK le mieux évalué. Il est donc l'AVK de référence. Le choix préférentiel de la warfarine ne fait pas partie des recommandations de l'AFSSAPS de 2001<sup>7</sup> ; toutefois, la sécurité de prescription des AVK passe aussi par le choix de la molécule la mieux évaluée.

### **- Quel est l'INR cible ?**

Le respect de l'indication du traitement passe par le respect de l'INR cible correspondant à cette indication tel que mentionnée dans la fiche de transparence de l'AFSSAPS de 2001.

### **- Le patient connaît-il son INR cible ?**

L'INR cible fait partie des connaissances essentielles que doit acquérir le patient sous AVK. Le rôle éducatif du médecin traitant est ici fondamental.

### **- Quel est le délai écoulé depuis le dernier INR ?**

L'AFSSAPS, via sa fiche de transparence, recommande un contrôle biologique mensuel par INR<sup>7</sup> afin de s'assurer que le patient se situe dans la fourchette correspondant à l'indication de son traitement.

### **- Le patient a-t-il un carnet de suivi à jour ?**

Le carnet d'information et de suivi est un outil essentiel chez le patient sous AVK à deux titres. D'une part, c'est un très bon instrument d'éducation pour le patient ; la lecture de ce carnet permet de l'aider à répondre à des questions pratiques (mieux comprendre son traitement, comment prendre son traitement, les risques encourus, les choses à ne pas faire...). D'autre part, il permet une approche pluridisciplinaire du suivi du patient sous AVK en mettant en relation médecins, biologistes et pharmaciens.

### **- Le patient a-t-il de la vitamine K à sa disposition ?**

En cas de surdosage asymptomatique en AVK, notamment lorsque l'INR dépasse 6, la HAS recommande l'utilisation de vitamine K par voie orale afin de limiter au plus vite le risque hémorragique en assurant une baisse rapide de l'INR<sup>53</sup>. L'idée de prescrire à chaque patient sous AVK, de la vitamine K buvable (ampoule pédiatrique à 2 mg) afin qu'il puisse, sur indication médicale, réagir au plus vite en cas de surdosage a été longuement débattue lors des différentes réunions du GLAM : il ne s'agit en effet pas d'une recommandation de l'AFSSAPS et la littérature médicale ne fait état d'aucune évaluation de cette mesure. Toutefois celle-ci nous est apparue de bon sens, pertinente et de surcroît peu coûteuse.

En pratique, dès réception de l'INR par le médecin traitant, celui-ci après s'être assuré par téléphone de l'absence de signe de saignement ordonne au patient la prise de vitamine K. Il informe son patient de la nécessité d'une consultation rapide en cas de saignement ou de tout autre symptôme anormal. On évite ainsi le temps perdu par le déplacement du médecin au domicile du patient et/ou la délivrance de vitamine K par la pharmacie de garde.

**- Le numéro de téléphone du patient figure-t-il dans le dossier médical et est-il confirmé par le patient ?**

Un patient traité par anticoagulant oral doit pouvoir être joint rapidement par son médecin afin d'assurer son suivi. Le médecin doit donc s'assurer systématiquement de la présence d'un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical de son patient.

Enfin, une colonne *commentaire* avait pour but de faire figurer une indication de traitement autre que celle fournie, de mentionner les difficultés rencontrées ou toute autre remarque du médecin.

**3. La grille (Cf. annexe 2)**

**4. Les objectifs :**

Pour chaque question, des objectifs ont été fixés de manière consensuelle lors des réunions du GLAM avant de connaître les résultats du 1<sup>er</sup> tour. Ces objectifs correspondent à ce que le groupe considère comme une pratique médicale satisfaisante.

Si les objectifs fixés sont atteints à l'issue du 1<sup>er</sup> tour, la pratique médicale est conforme à la bonne pratique ; un second tour est alors inutile.

**a) Antagoniste de la vitamine K utilisé :**

Le groupe s'est référé aux données nationales de 2003 concernant la répartition des AVK en France<sup>70</sup>. L'objectif retenu est donc que chaque médecin audité ait au moins 7% des patients inclus traités par warfarine.

**b) Connaissance de l'INR cible**

L'objectif retenu est que chaque médecin ait au moins 80% de ses patients traités par un antagoniste de la vitamine K connaissant son INR cible.

**c) Délai écoulé depuis le dernier INR**

L'objectif retenu est que chaque médecin ait 100% des patients inclus avec un contrôle INR datant de moins d'un mois.

**d) Carnet de suivi à jour**

L'objectif retenu est que chaque médecin participant à l'audit ait au moins 80% des patients en possession d'un carnet de suivi à jour.

**e) Vitamine K à disposition**

L'objectif retenu par le groupe est que chaque médecin ait 100% de ses patients en possession de vitamine K.

**f) Numéro de téléphone à jour dans le dossier médical du médecin**

L'objectif retenu est que chaque médecin ait au moins 95% de ses patients dont le numéro de téléphone à jour figure dans le dossier médical.

**g) Synthèse des objectifs**

	Pourcentage de warfarine prescrite	Connaissance de l'INR cible	Délai écoulé depuis le dernier INR	Carnet de suivi à jour	Vitamine K à disposition	Numéro de téléphone à jour
<b>Objectif</b>	7%	80%	100%	80%	100%	95%

**Tableau 7 :** les objectifs attribués à chacun des critères

### C. Les résultats du 1<sup>er</sup> tour :

#### 1. Les médecins participants :

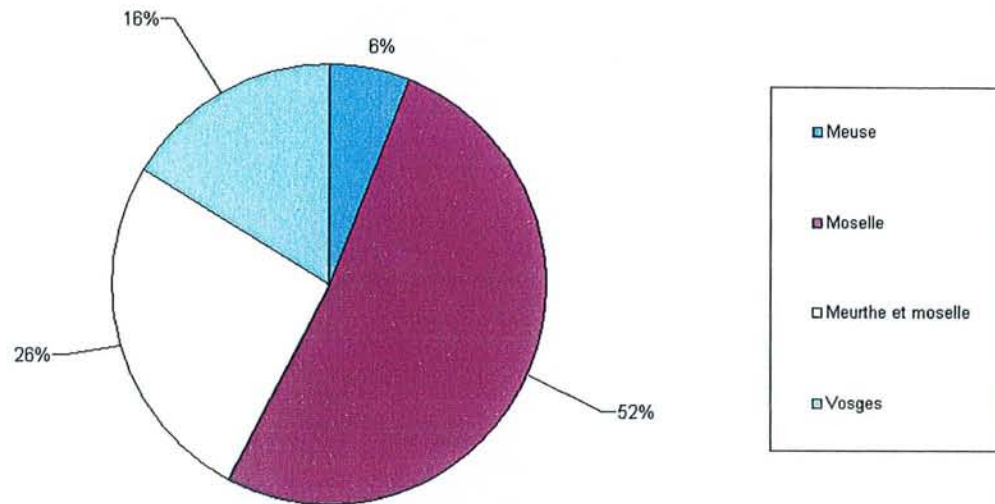
2300 grilles ont été envoyées aux médecins généralistes des quatre départements Lorrains (Meuse, Moselle, Meurthe et Moselle, Vosges).

Nous avons reçu 131 réponses au total, toutes exploitables ; soit un taux de réponse de 5,7 %.

	Meuse	Moselle	Meurthe et Moselle	Vosges	Non renseigné	Total
Nombre de généralistes sollicités	170	1015	768	347		2300
Nombre de généralistes ayant répondu	8	67	34	21	1	131
Pourcentage de réponse	4,7	6,6	4,4	6		5,7

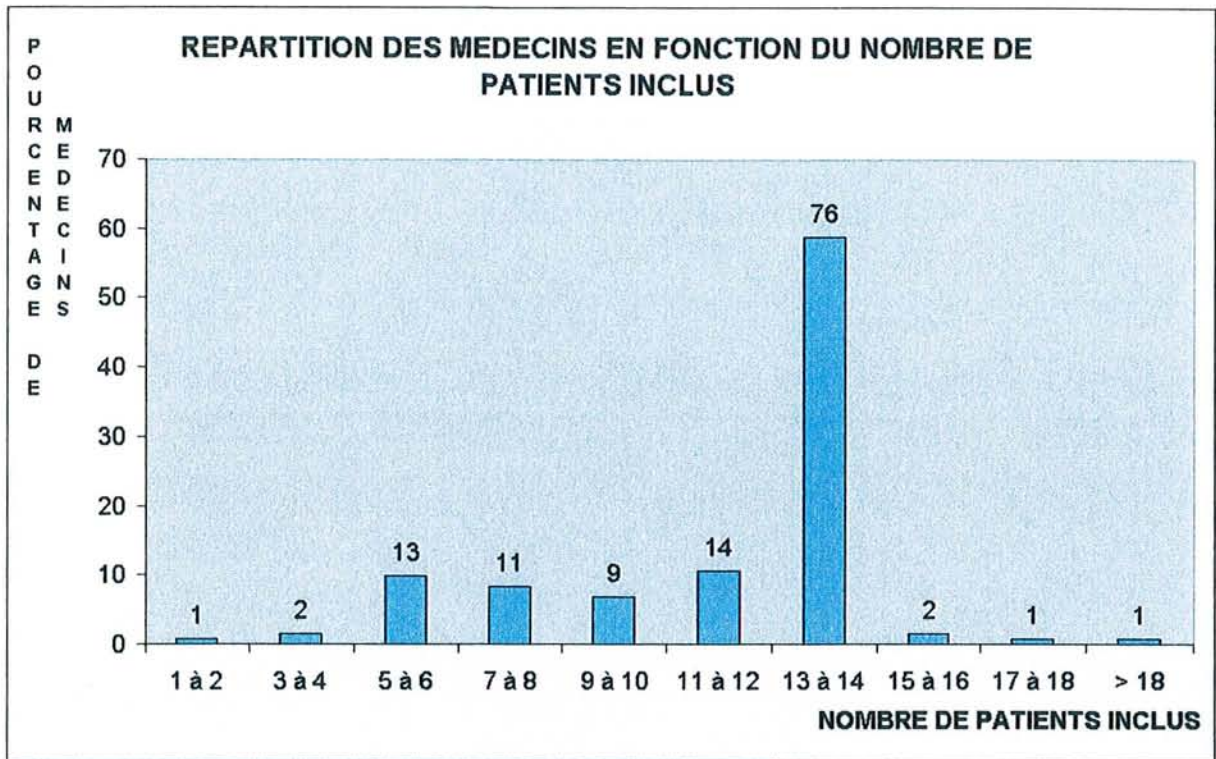
**Tableau 8 :** Effectif des médecins généralistes sollicités et taux de réponses au 1<sup>er</sup> tour d'audit répartis selon le département d'exercice

**REPARTITION DES GENERALISTES AYANT PARTICIPE A L'AUDIT EN  
FONCTION DE LEUR DEPARTEMENT D'ORIGINE**



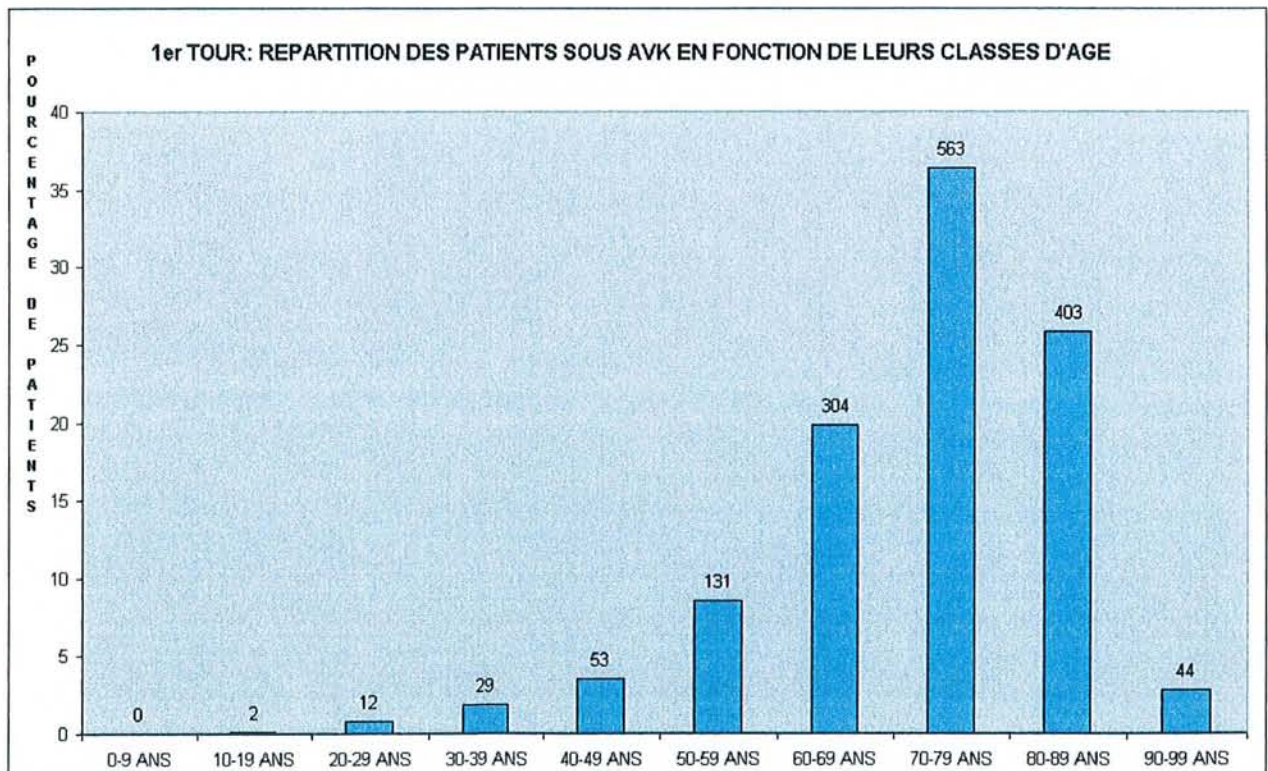
**2. Nombre de patients inclus :**

Au total, 1564 patients ont été inclus. En moyenne, chaque médecin a inclus 12 patients par grille. 56,5 % des médecins (soit 74 médecins) sont parvenus à remplir totalement la grille en incluant 14 patients ou plus. Un seul médecin n'a inclus que 2 patients. A l'autre extrême, 1 médecin est parvenu à inclure 35 patients. Cette répartition se retrouve dans le graphique ci-dessous.



### 3. Population étudiée :

#### a) Âge :



La moyenne d'âge des patients sous AVK est de 71,5 ans avec des extrêmes de 14 ans à 97 ans. La classe d'âge la plus représentée étant celle des 70-79 ans (36,5%) puis celle des 80-89 ans (26%) et enfin, celle des 60-69 ans (20%).

## **b) Indication**

La fibrillation atriale représente la plus grande cause de mise sous AVK avec près de la moitié des indications (49%), vient ensuite la maladie veineuse thrombo-embolique (26%) et les pathologies valvulaires cardiaques (prothèse valvulaire et valvulopathie) avec 15% des indications.

1,5% des patients sous AVK le sont pour une indication qui ne relève pas de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).



INDICATION	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
Fibrillations auriculaires	809	49
Valvulopathies mitrales	71	4,5
Prothèses valvulaires	180	11
Infarctus du myocarde	83	5
Traitement des thromboses veineuses profondes en relais de l'héparine.	234	14
Traitement des embolies pulmonaires en relais de l'héparine	200	12
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	10	0,5
Prévention des thromboses sur cathéter	9	0,5
Hors AMM*	27	1,5
Non renseigné	20	1

**Tableau 8** : répartition des différentes indications de mise sous AVK des patients du 1<sup>er</sup> tour d'audit

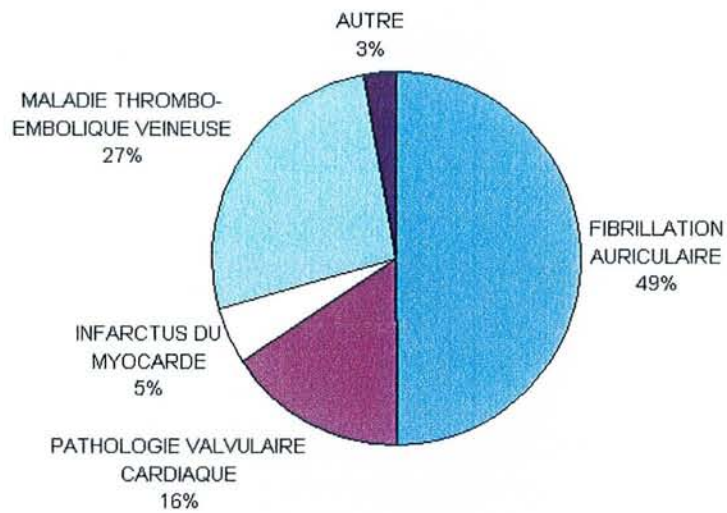
Parmi ces patients, 93,5% sont traités par AVK pour une seule indication. 4,5% justifient d'un traitement anticoagulant oral pour 2 indications validées et 0,5% ont une triple indication.

Les indications hors AMM sont mentionnées en colonne *commentaires* de la grille d'audit. Elles figurent dans le tableau ci-dessous.

INDICATIONS HORS AMM	EFFECTIF
Thrombophilie	6
Artérite des membres inférieurs	3
Sclérodermie	2
Patient polyvasculaire	2
Hypertension artérielle pulmonaire	1
Accident ischémique transitoire et thrombocytémie essentielle	1
Défibrillateur cardiaque implantable	1
Prévention TVP en chirurgie de genou	1
Ischémie aigue du membre supérieur	1
Infarctus mésentérique	1
Anévrisme du tronc coronaire gauche	1
Sténose carotidienne et vertébrale Avec AVC	1
Malformation vasculaire	1

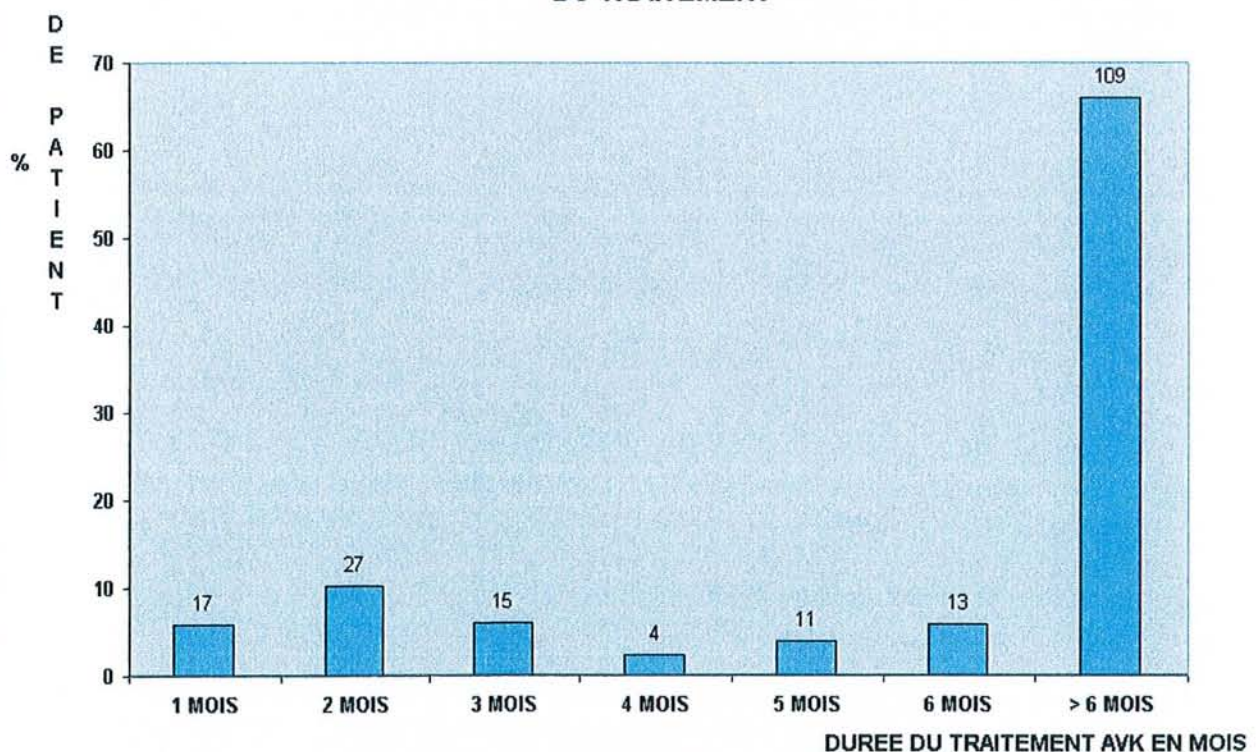
**Tableau 9** : les différentes indications hors AMM mentionnées en colonne commentaires de la grille du 1<sup>er</sup> tour de l'audit

## REPARTITION DES DIFFERENTES INDICATIONS DE MISE SOUS AVK



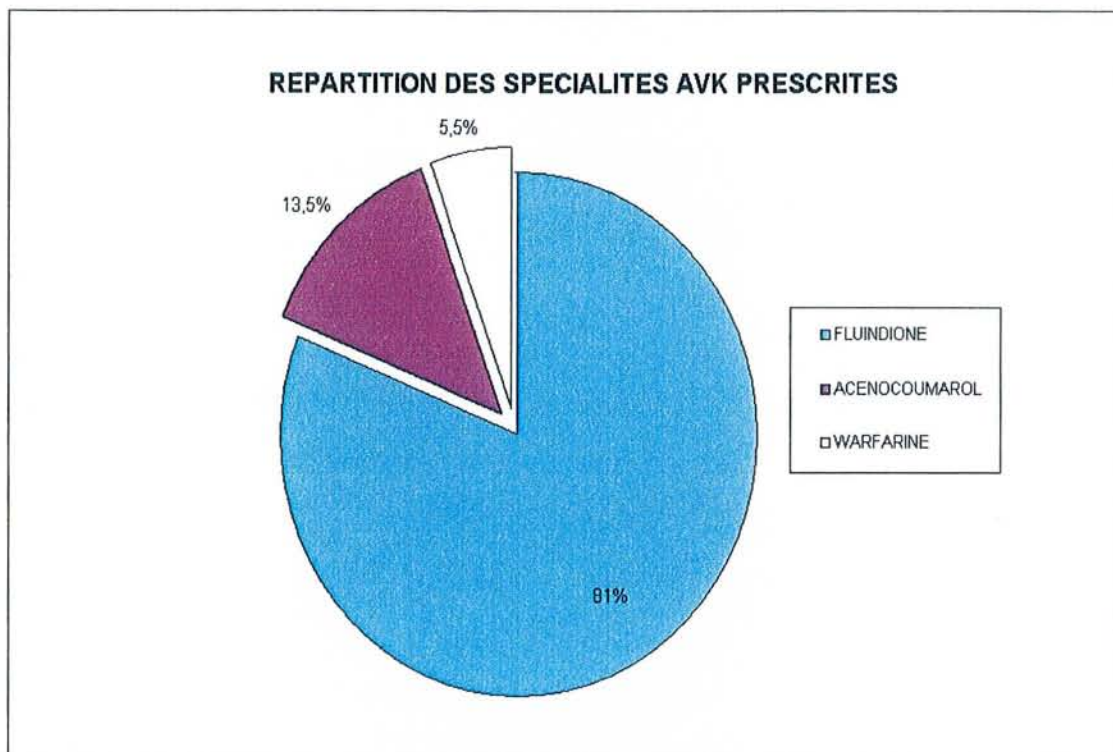
### c) Durée du traitement en cas de MVTE :

#### REPARTITION DES PATIENTS SOUS AVK POUR MVTE EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT



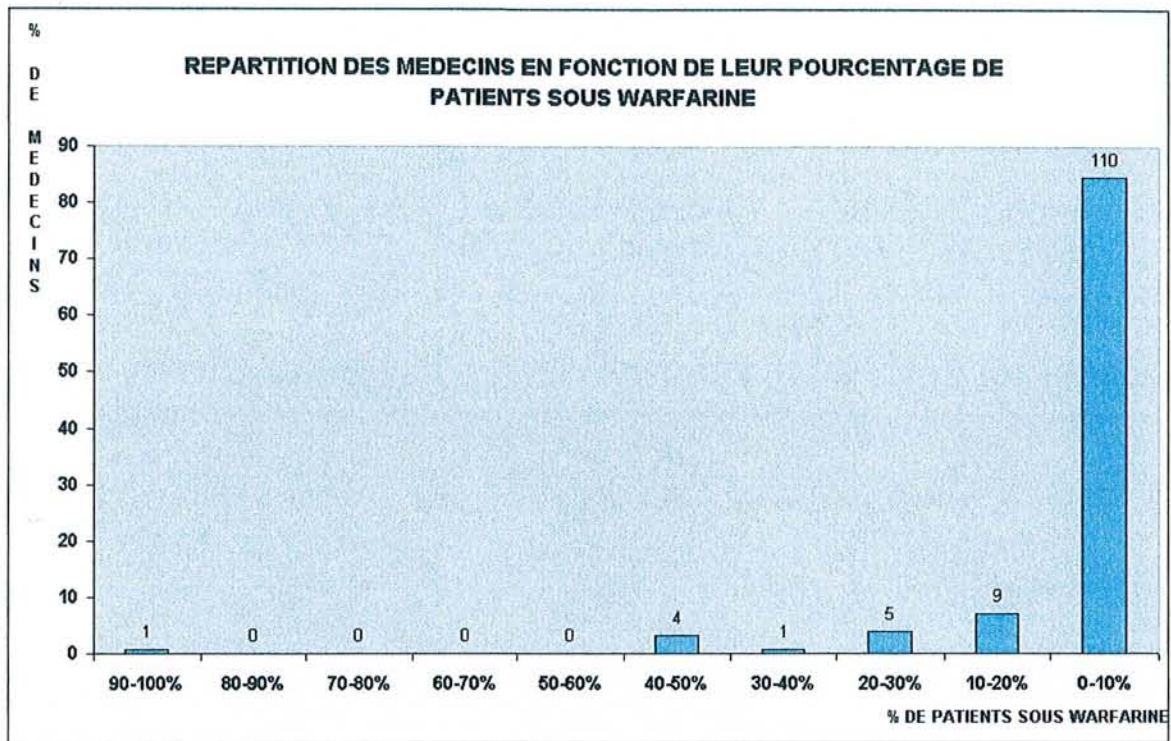
55,5% des patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique le sont depuis plus de 6 mois.

**d) Antagoniste de la vitamine K utilisés :**



La Fluindione est de loin la spécialité antagoniste de la vitamine K la plus prescrite par les médecins audités puisqu'elle représente 81% des prescriptions.

L'acénocoumarol représente 13,5% des prescriptions et la warfarine 5,5 % des prescriptions.

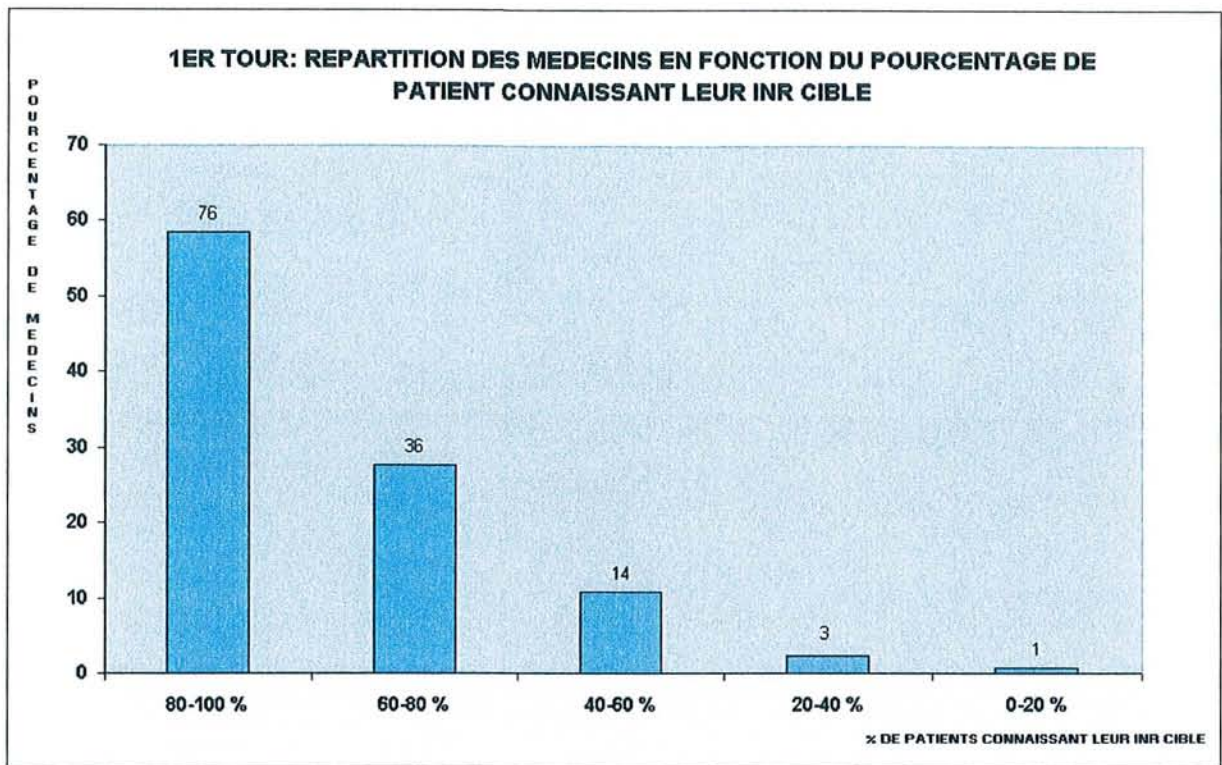


Concernant la répartition des médecins, 85% des médecins (110 médecins) ont moins de 10% de leurs patients sous warfarine. A l'opposé, 1 médecin a plus de 90% de ses patients sous warfarine.

**e) Connaissance de l'INR cible :**

Au 1<sup>er</sup> tour, **80% des patients sous AVK connaissent l'INR cible** correspondant à leur indication de mise sous AVK.

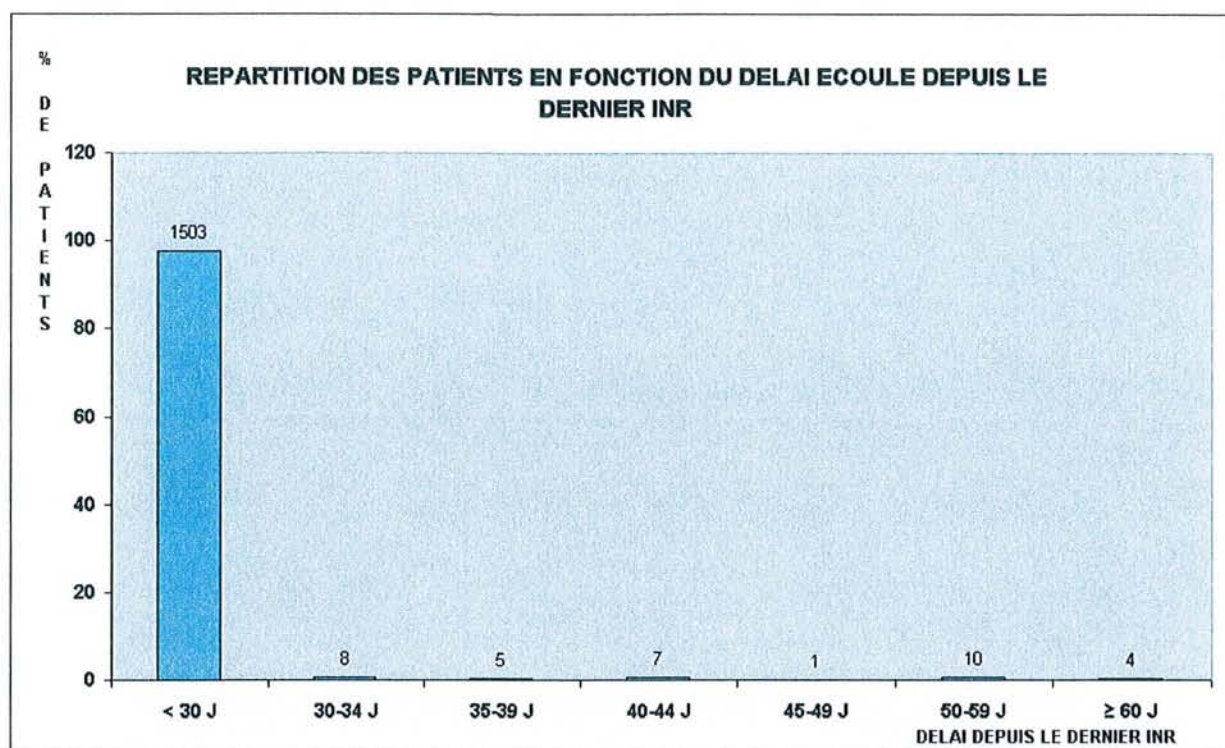




58,5% des médecins (76 médecins) ont plus de 80% de leurs patients connaissant leur INR cible. 1 seul médecin a moins de 20% de ses patients qui connaissent leur INR cible.

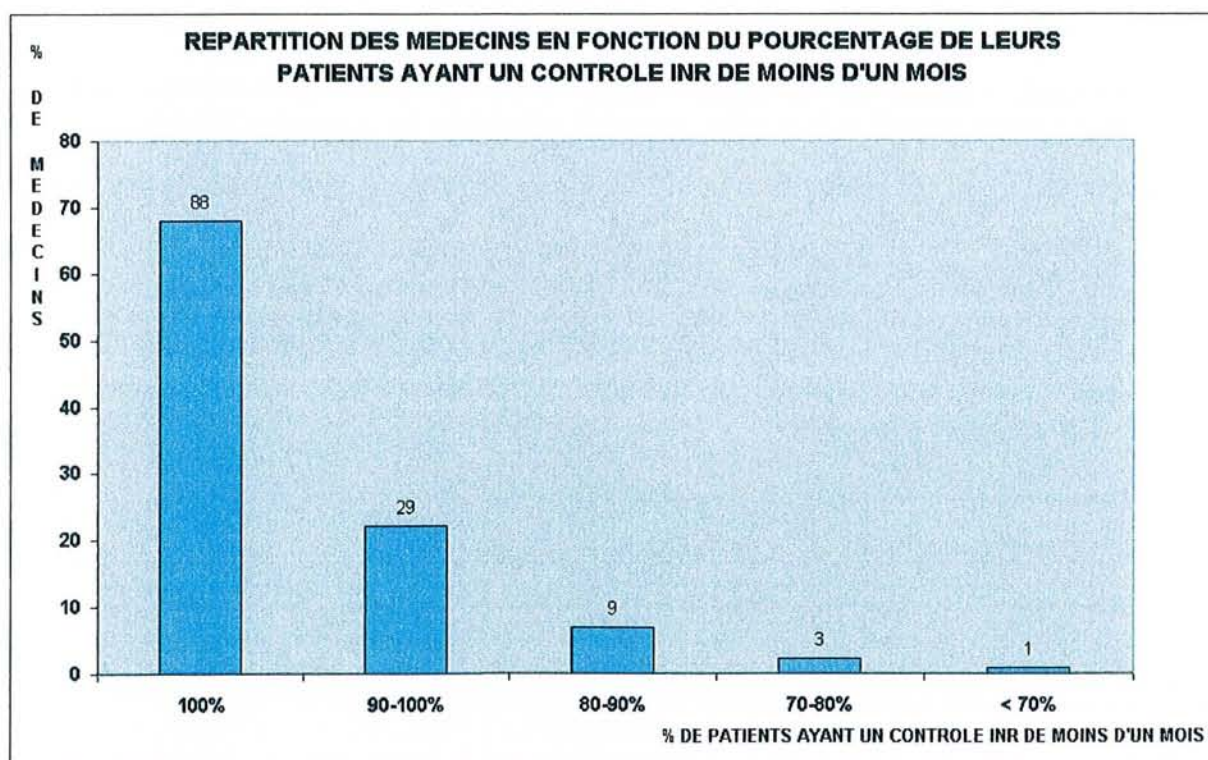
**f) Fréquence du contrôle de l'INR :**

Au premier tour, le délai moyen entre 2 INR est de 28 jours avec une dispersion allant de 1 jour à 64 jours.



97,5 % des patients (1503 patients) ont eu un contrôle de l'INR datant de moins de 30 jours.

35 patients ont un INR datant de plus de 30 jours. Chez ces patients, la durée moyenne écoulée depuis le dernier INR est de 45 jours avec une dispersion allant de 32 jours à 65 jours



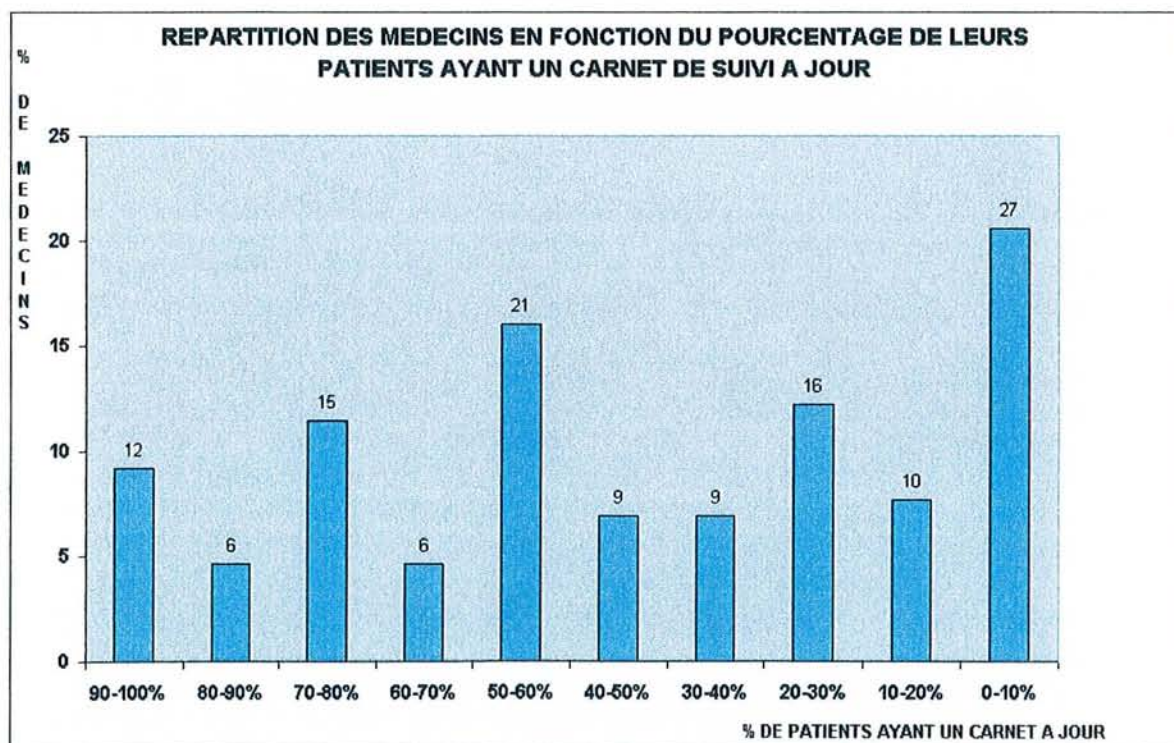


97% des médecins ont plus de 80% de leurs patients ayant eu un contrôle INR datant de moins d'un mois. Au 1<sup>er</sup> tour, 42 médecins ont plus de 1% de leurs patients dont le dernier INR date de plus d'un mois. Ils se répartissent en fonction du délai écoulé depuis le dernier INR comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>déai depuis le dernier INR compris entre 30 et 40 jours</b>	39
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>déai depuis le dernier INR compris entre 40 et 50 jours</b>	2
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>déai depuis le dernier INR compris entre 50 et 60 jours</b>	1

**g) Présence d'un carnet de suivi à jour :**

Au 1<sup>er</sup> tour, **44% des patients** (682 patients) ont un carnet de suivi à jour.

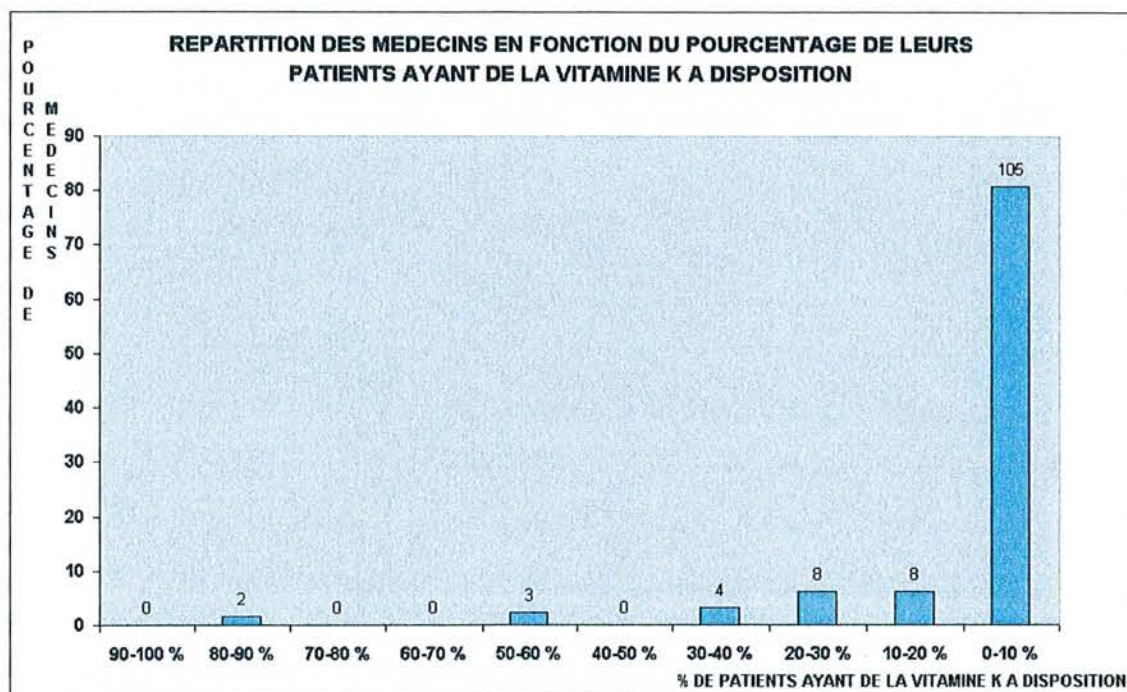




20,5% des médecins (27 médecins) ont moins de 10% de leur patient avec un carnet de suivi à jour. A l'opposé, 9% des médecins (12 médecins) ont plus de 90% de leurs patients en possession d'un carnet de suivi à jour.

#### h) Présence de vitamine K à disposition :

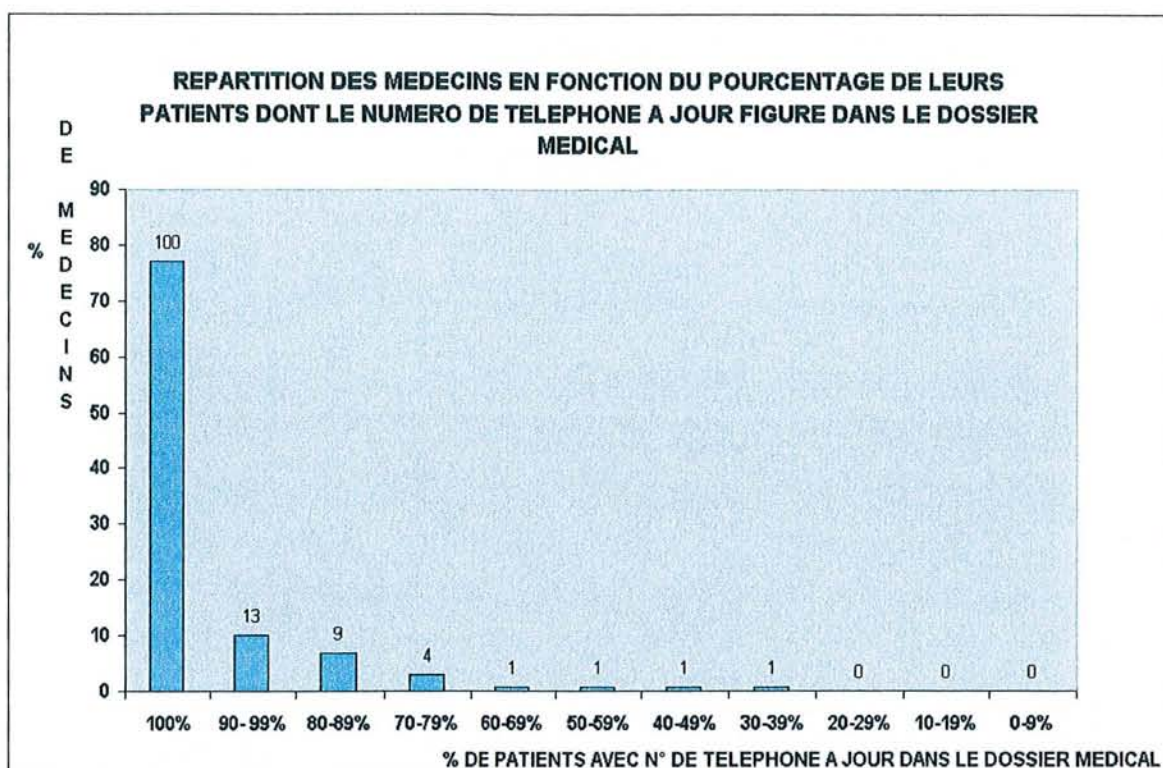
**6,6 % des patients** ont de la vitamine K à disposition en cas de surdosage au 1<sup>er</sup> tour.



80% des médecins (105 médecins) ont moins de 10 % de leurs patients qui ont de la vitamine K à disposition. 2 médecins ont entre 80 et 90% de leurs patients en possession de vitamine K

#### i) Présence du numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical :

Au 1<sup>er</sup> tour, **96% des patients** ont un numéro de téléphone à jour qui figure dans le dossier médical de leur médecin.



77% des médecins (100 médecins) ont 100% de leurs patients dont le numéro de téléphone à jour figure dans le dossier médical.

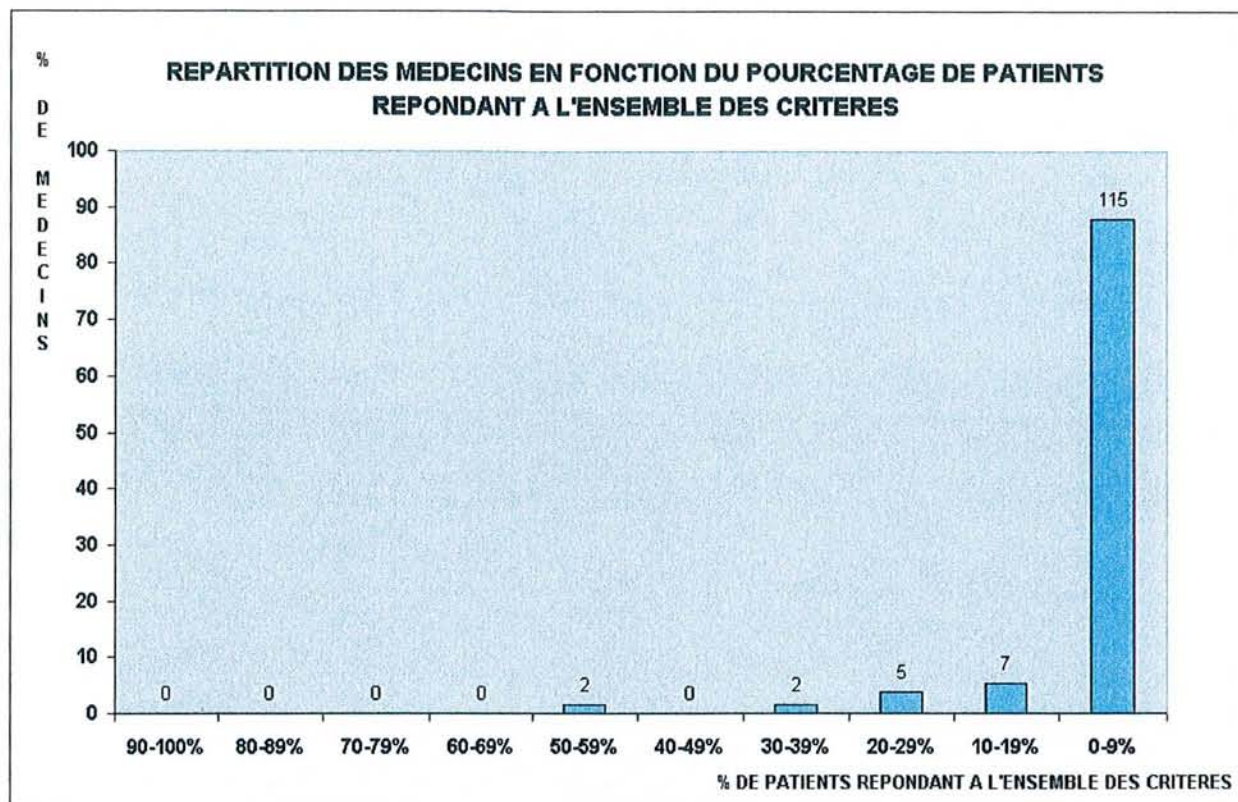
### j) Synthèse des critères :

Au 1<sup>er</sup> tour, **4% des patients** répondent à l'ensemble des critères de qualité de prise en charge tels que nous les avons déterminés, c'est-à-dire :

- ils connaissent l'INR cible correspondant à l'indication de mise sous AVK
- ils ont eu un contrôle de l'INR datant de moins d'un mois
- ils ont un carnet de suivi du traitement AVK à jour
- ils possèdent de la vitamine K à disposition en cas de surdosage
- ils ont un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical de leur médecin

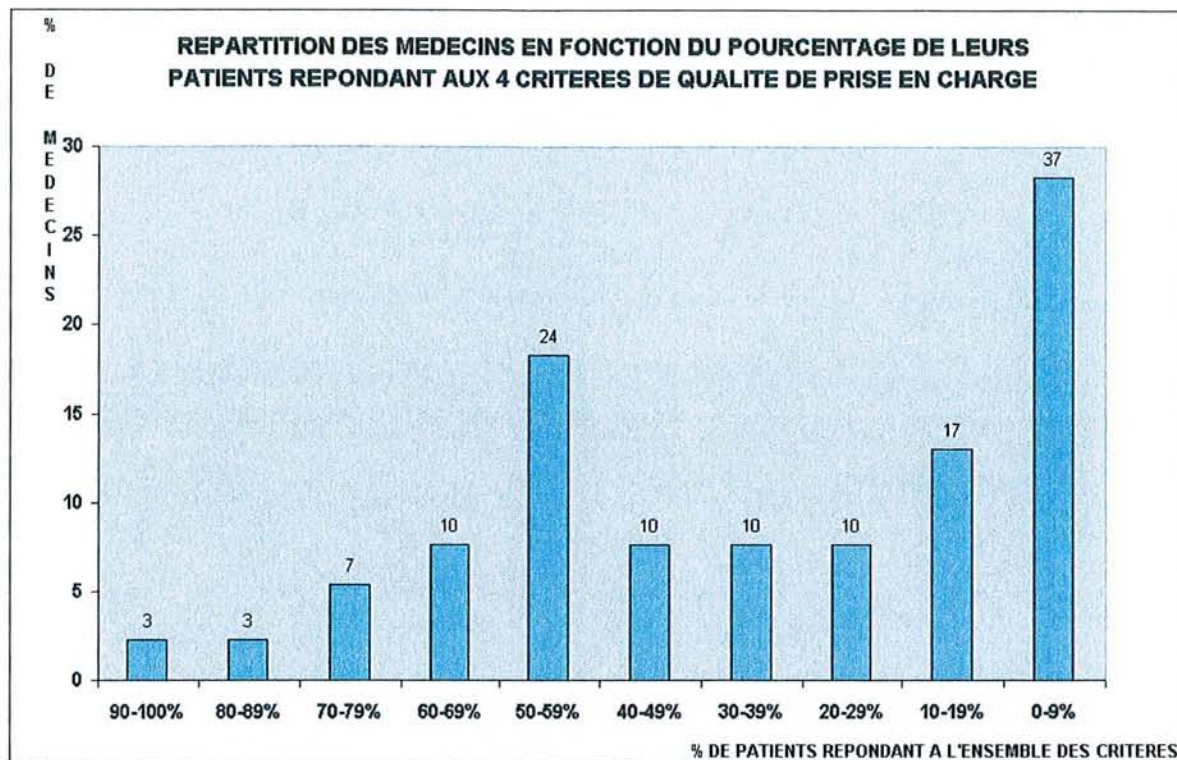
Nous avons volontairement exclu la nature de la molécule utilisée (fluidione, acénocoumarol ou warfarine)





88% des médecins (soit 115 médecins) ont moins de 10% de leurs patients répondant l'ensemble des critères de qualité de suivi d'un patient sous AVK. Aucun médecin n'a plus de 80% de ses patients répondant à l'ensemble des critères.

En excluant la nature de la molécule utilisée et la possession par le patient de vitamine K, **36,5% des patients du 1<sup>er</sup> tour** ont une prise en charge conforme aux 4 critères de qualité que nous avons choisis (connaissance de l'INR cible, dernier INR datant de moins d'un mois, carnet de suivi à jour, numéro de téléphone du patient dans le dossier médical du médecin).



28% des médecins (37 médecins) ont moins de 10% de leurs patients répondant aux 4 critères de qualité de prise en charge choisis. 5% des médecins (6 médecins) ont plus de 80% de leurs patients répondant à ces critères.

#### **D. Les pistes d'amélioration proposées par le GLAM en vue du 2<sup>ème</sup> tour :**

En novembre 2008, nous avons fait parvenir les résultats du 1<sup>er</sup> tour aux 131 participants. Ces résultats se présentaient sous forme d'un tableau comparant pour chaque critère le score de chaque médecin avec celui de l'ensemble des participants.

	Ensemble des participants	Votre score
Nombre moyen de patient inclus par médecin	12 (2 à 35)	
Age moyen des patients inclus	71,5 ans (51,7 ans – 80,6 ans)	
Durée moyenne de mise sous AVK des patients traités pour MVTE	3 ans (1 mois – 15 ans)	
Pourcentage de patients traités par warfarine	5% (0% - 91,7)	
Pourcentage de patient connaissant leur INR cible	80% (15,4% - 100%)	
Pourcentage de patient ayant un contrôle INR au moins 1 fois par mois	97% (66,7 - 100%)	
Pourcentage de patient ayant un carnet de suivi à jour	43% (0 - 100%)	
Pourcentage de patient dont le numéro de téléphone à jour figure dans le dossier médical	96% ( 33,3 - 100%)	
Pourcentage de patient ayant de la vitamine K à disposition	7% (0% - 83,3)	

**Tableau 10** : tableau comparant les résultats de l'ensemble des participants au 1<sup>er</sup> tour d'audit au score de chaque médecin

Nous avons fait part aux participants de pistes d'amélioration de leur pratique envisageables, élaborées lors de séances de réunion du GLAM :

- **une consultation spécifique d'éducation thérapeutique** pour chaque patient chez qui un traitement AVK est instauré. Cette consultation devant informer le patient sur le but et la durée prévisible du traitement, les principes d'équilibre du traitement, l'INR cible, les risques hémorragiques et thrombotiques, les signes de surdosage, les interactions médicamenteuses et la dangerosité de l'automédication ; le rôle de l'alimentation.
- la systématisation de l'utilisation du « **carnet d'information et de suivi** » de l'AFSSAPS.
- lors de chaque consultation d'un patient sous AVK, se poser la question : « **Le traitement AVK est-il encore justifié ?** ». Sinon,

l'arrêter. Et vérifier régulièrement les coordonnées du patient (adresse, téléphone)

- S'assurer que **chaque patient sous AVK dispose de vitamine K** afin de faire face au plus vite à un surdosage.

Ce courrier s'accompagnait d'une part d'un tableau issu des recommandations professionnelles de la HAS d'avril 2008 indiquant la conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique en AVK et d'autre part de l'adresse de la fédération française de cardiologie à laquelle chaque médecin peut se procurer le carnet d'information et de suivi des patients sous AVK édité par l'AFSSAPS (Cf. Annexe 4)

### **E. Modalités et résultats du 2<sup>ème</sup> tour :**

En janvier 2009, 2 mois après l'envoi des résultats aux médecins participants au 1<sup>er</sup> tour, nous leur avons fait parvenir une lettre d'invitation pour participer au 2<sup>ème</sup> tour accompagnée de la grille du 2<sup>ème</sup> tour de l'audit. Ce délai était nécessaire pour s'assurer que les recommandations émanant des résultats du 1<sup>er</sup> tour avaient bien été intégrées.

Cette grille était strictement identique à celle du 1<sup>er</sup> tour. Nous avons intégré pour ce second tour les recommandations émanant du guide ALD de la HAS concernant les patients qui présentent une fibrillation atriale (juillet 2007). Ce guide modifie en effet les indications de mise sous AVK notamment concernant l'âge de prise en charge. C'est ce guide qui constituait le référentiel du second tour pour les patients sous AVK pour fibrillation auriculaire. Pour les autres indications de mise sous AVK, le référentiel restait la fiche de transparence de l'AFSSAPS (2001).

Lors du 1<sup>er</sup> tour d'audit, 2/3 des patients traités pour maladie veineuse thrombo-embolique, l'étaient plus de 6 mois. Nous avons donc demandé aux médecins audités pour le second tour de préciser en colonne *Commentaires* le motif du traitement AVK chez ces patients afin de savoir si l'indication de ce traitement dépassant 6 mois était justifiée ou inutilement prolongée (Cf. annexe 5).

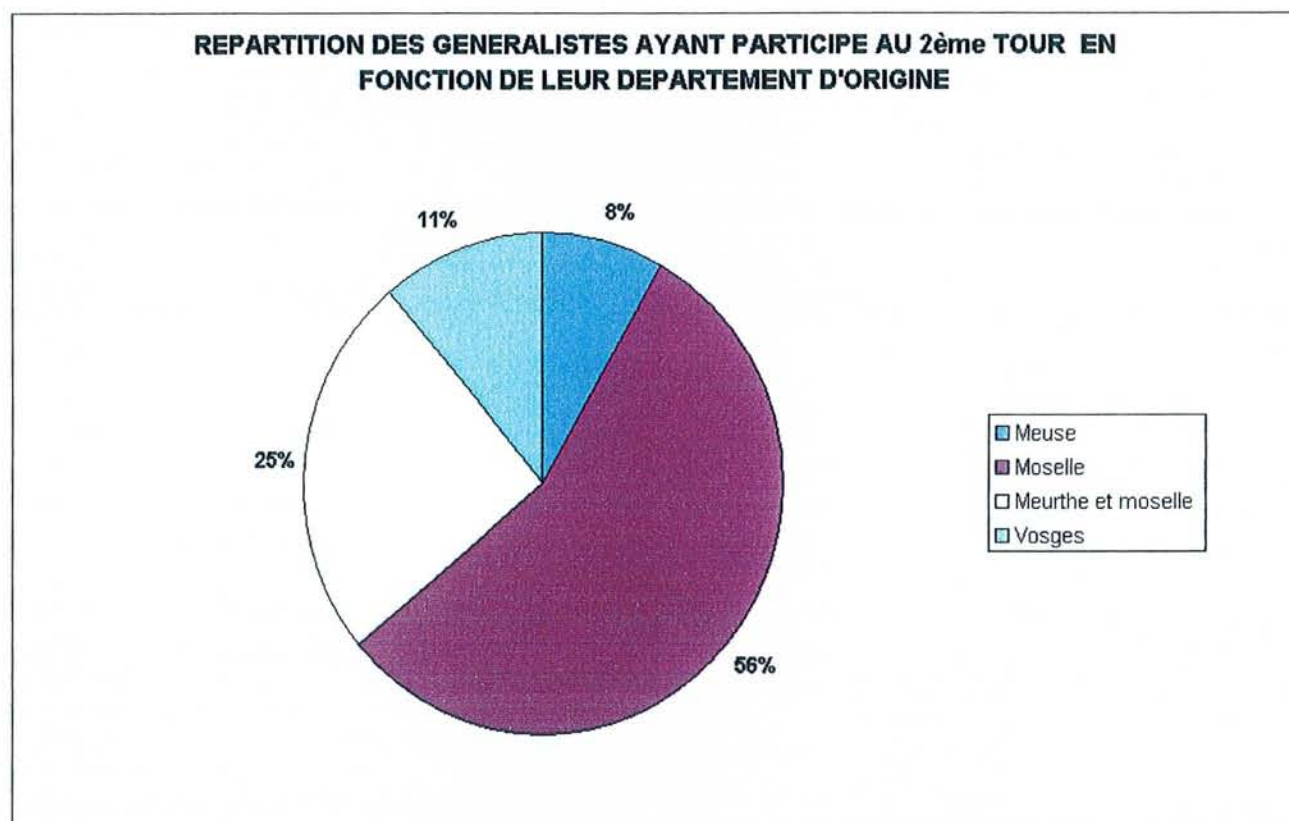


## 1. Les médecins participants

Pour le 2<sup>ème</sup> tour, nous avons reçu 39 réponses au total, toutes exploitables ; soit un taux de réponse de 30%.

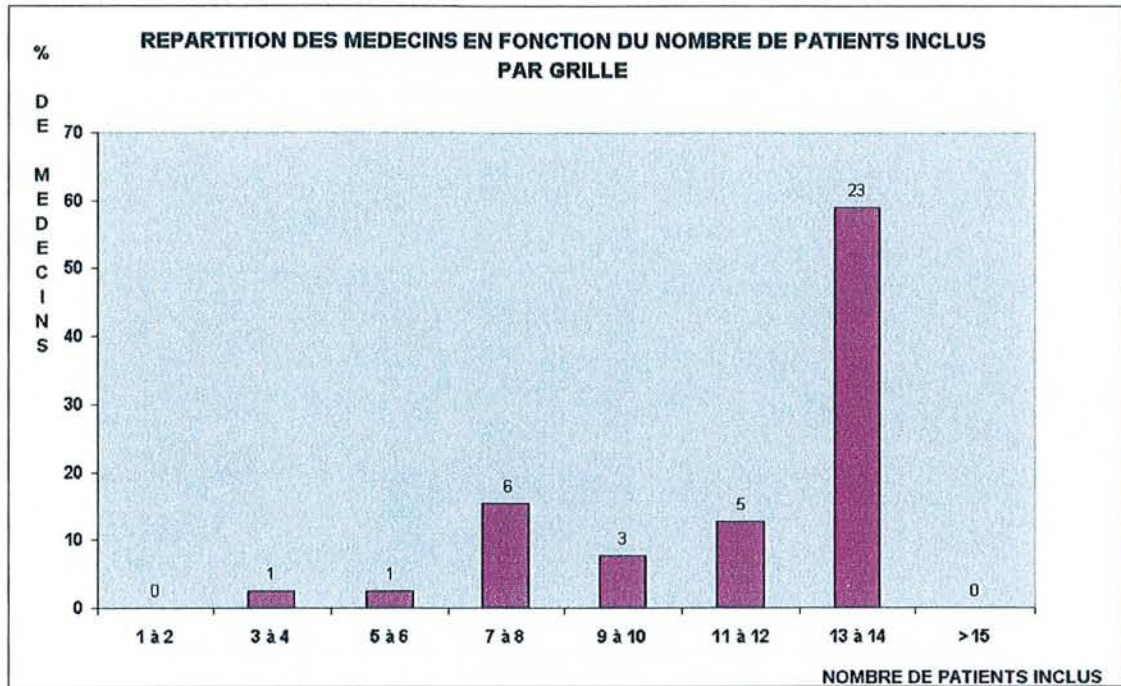
	Meuse	Moselle	Meurthe et Moselle	Vosges	Total
Nombre de généralistes sollicités	8	67	34	21	131
Nombre de généraliste ayant répondu	3	21	11	4	39
Pourcentage de réponse	37,5	31,5	32,5	19	30

**Tableau 11** : Effectifs des médecins généralistes sollicités et leur taux de réponse au 2<sup>ème</sup> tour d'audit répartis selon leur département d'origine



## 2. Nombre de patients inclus

Au total, **464 patients ont été inclus**. En moyenne, chaque médecin a inclus 12 patients par grille ; la dispersion allant de 4 à 14 patients par grille.

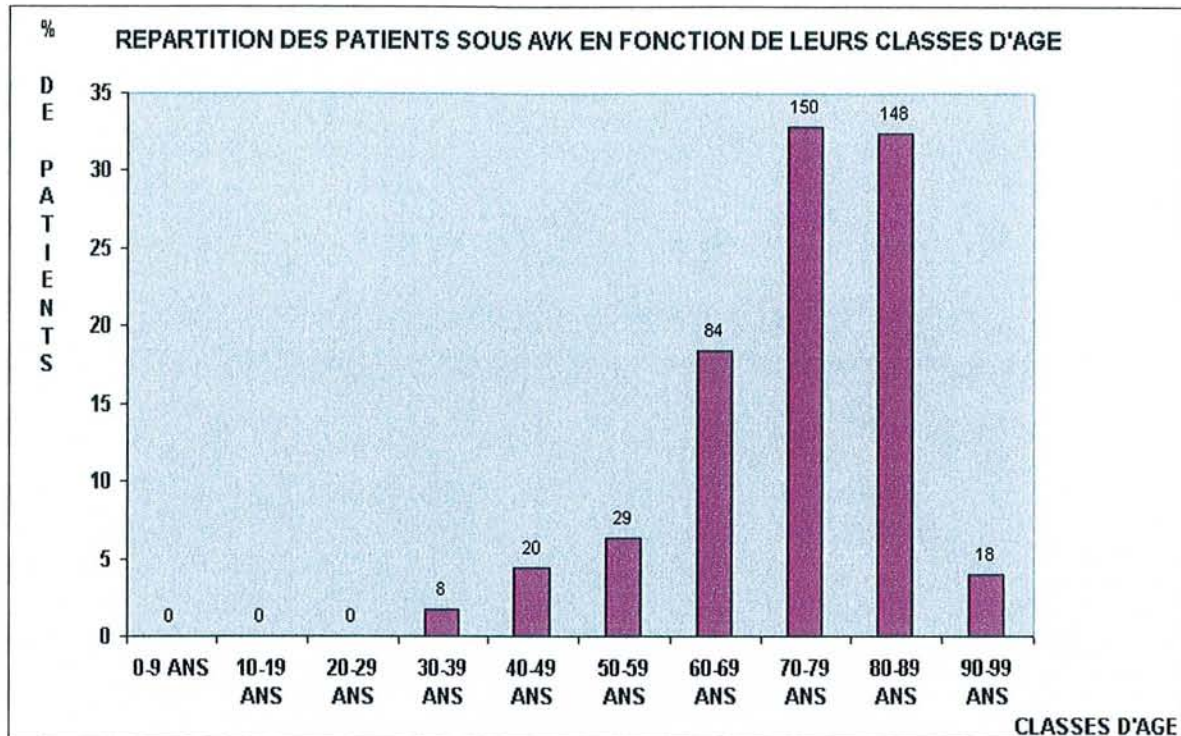


## 3. Population étudiée :

### a) Âge :

Pour le 2<sup>ème</sup> tour, la moyenne d'âge des patients sous AVK est de 73 ans avec des extrêmes de 33 ans à 97 ans.





La classe d'âge la plus représentée est celle des 70-79 ans (33%) puis celle des 80-89 ans (32,5%) et enfin, celle des 60-69 ans (18,5%).

### b) Indications

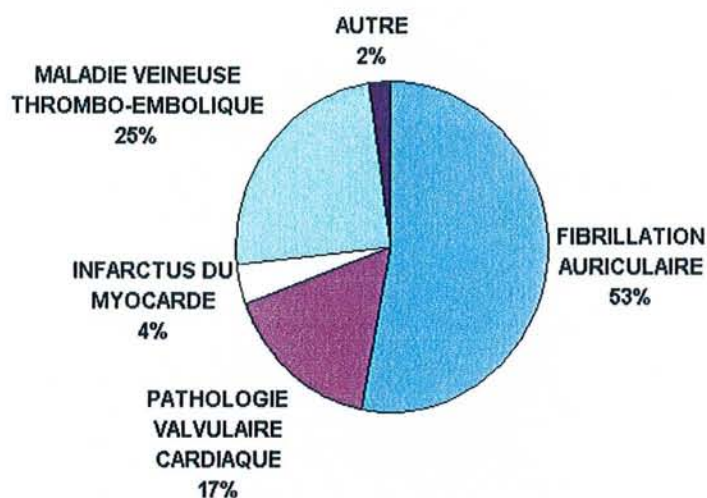
Au 2<sup>ème</sup> tour de l'audit, la fibrillation atriale représente encore la plus grande cause de mise sous AVK avec plus de la moitié des indications (53%) ; viennent ensuite la maladie veineuse thrombo-embolique (24%) et les pathologies valvulaires cardiaques (prothèse valvulaire et valvulopathie) avec 16% des indications.

INDICATION	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
Fibrillations auriculaires (FA)	257	53
Valvulopathies mitrales	32	6
Prothèses valvulaires	49	10
Infarctus du myocarde	22	5
Traitement des thromboses veineuses profondes en relais de l'héparine.	75	15
Traitement des embolies pulmonaires en relais de l'héparine	45	9
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	4	1
Prévention des thromboses sur cathéter	1	0
Hors AMM*	4	1
Non renseigné	2	0

**Tableau 12** : répartition des différentes indications de mise sous AVK des patients du 2<sup>ème</sup> tour d'audit

\*Les indications hors AMM sont : « artérite » (3 patients) et « anévrisme aorte abdominale » (1 patient). Elles représentent 1% des indications.

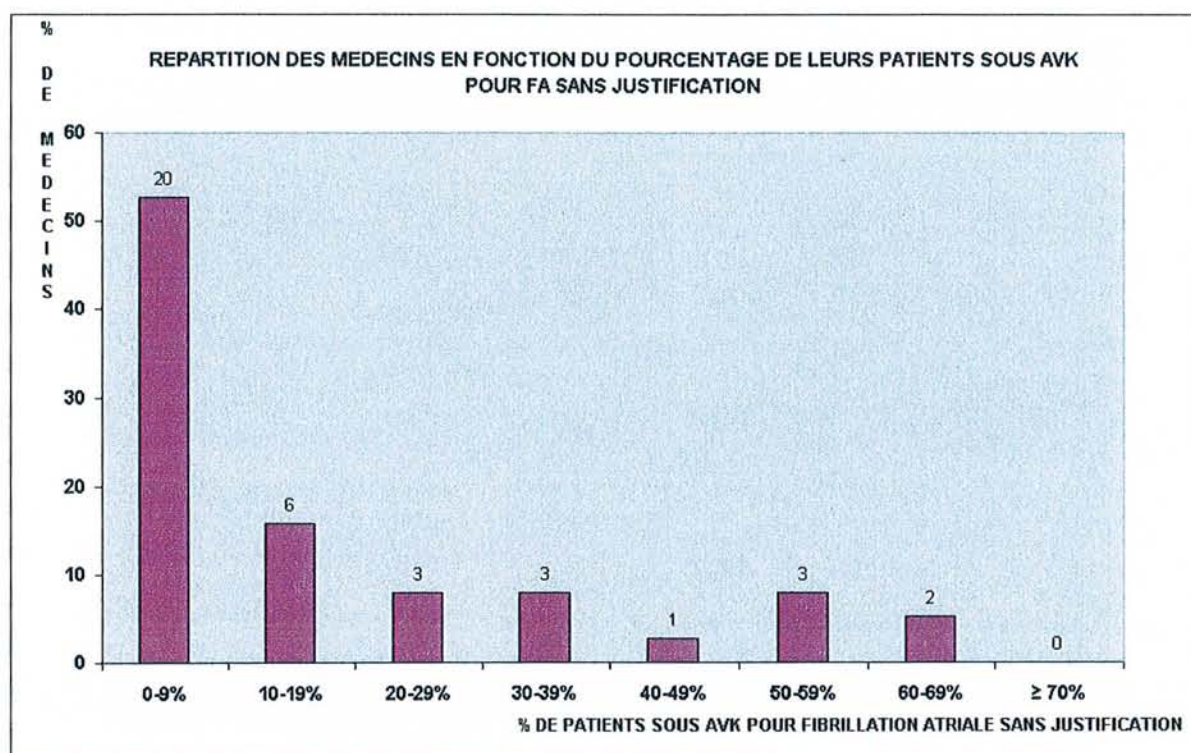
### REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'INDICATION DE MISE SOUS AVK



Le 2<sup>ème</sup> tour nous a permis de déterminer, chez les patients sous AVK pour fibrillation auriculaire, quels étaient ceux qui ne relevaient pas d'un traitement AVK mais d'aspirine. Il s'agit, d'après notre référentiel, le guide ALD de la Haute Autorité de Santé, des patients de moins de 75 ans et sans facteur de risque de thrombose associé (HTA, Insuffisance cardiaque, FEVG < 35%, diabète, antécédent d'AVC, AIT ou embolie, valve cardiaque prothétique). Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

	Effectif	Fréquence (%)
Traitement AVK justifié	220	86%
Traitement AVK non justifié	37	14%

**Tableau 13** : Répartition des patients sous AVK pour fibrillation atriale selon la justification de leur traitement

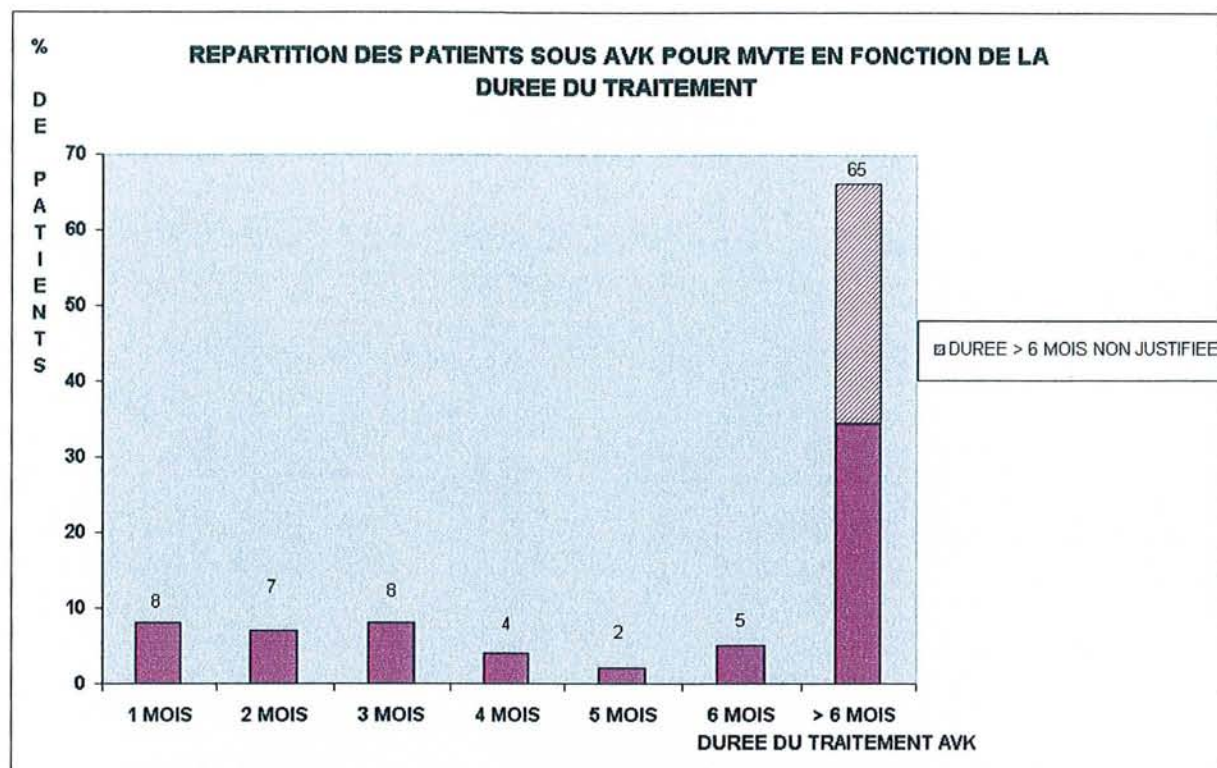


52% des médecins (20 médecins) ont moins de 10% de leur patient traités pour fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement AVK n'est pas justifié.

13% des médecins ont plus de 50% de patients sous AVK pour fibrillation atriale sans justification.



### c) Durée du traitement en cas de MVTE

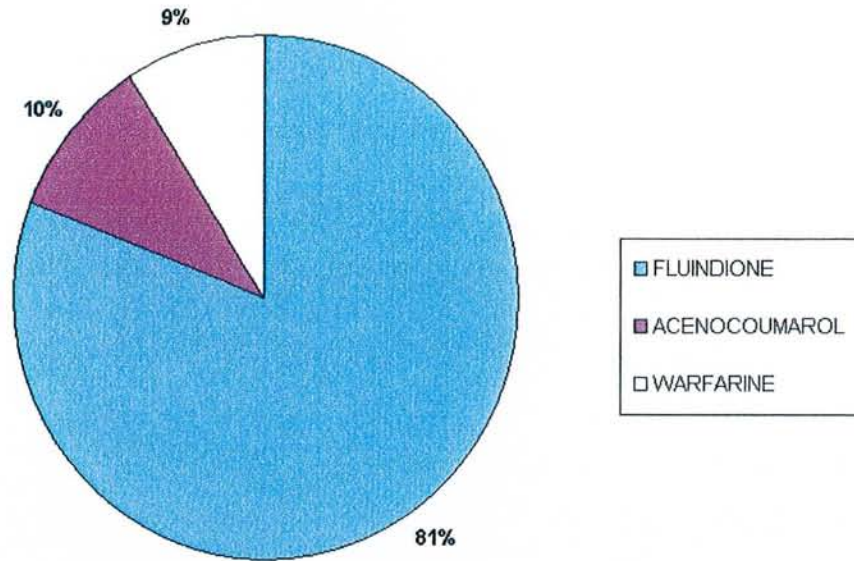


65% des patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique le sont depuis plus de 6 mois. Pour 31% d'entre eux, cette indication prolongée n'est pas justifiée en colonne *commentaires*.

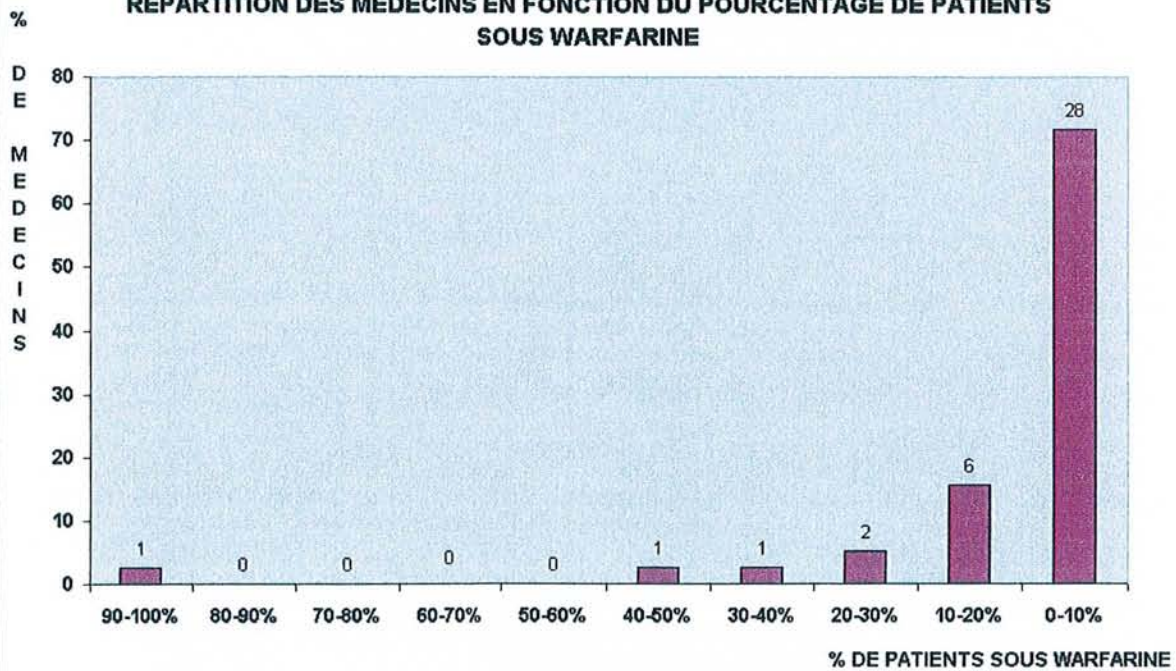
### d) Antagonistes de la vitamine K utilisés :

Au second tour, la **Fluindione** est de loin la spécialité AVK la plus prescrite par les médecins audités puisqu'elle représente **81% des prescriptions**. L'acénocoumarol représente 10% des prescriptions et la warfarine 9 %.

### REPARTITION DES DIFFERENTES SPECIALITES AVK PRESCRITES



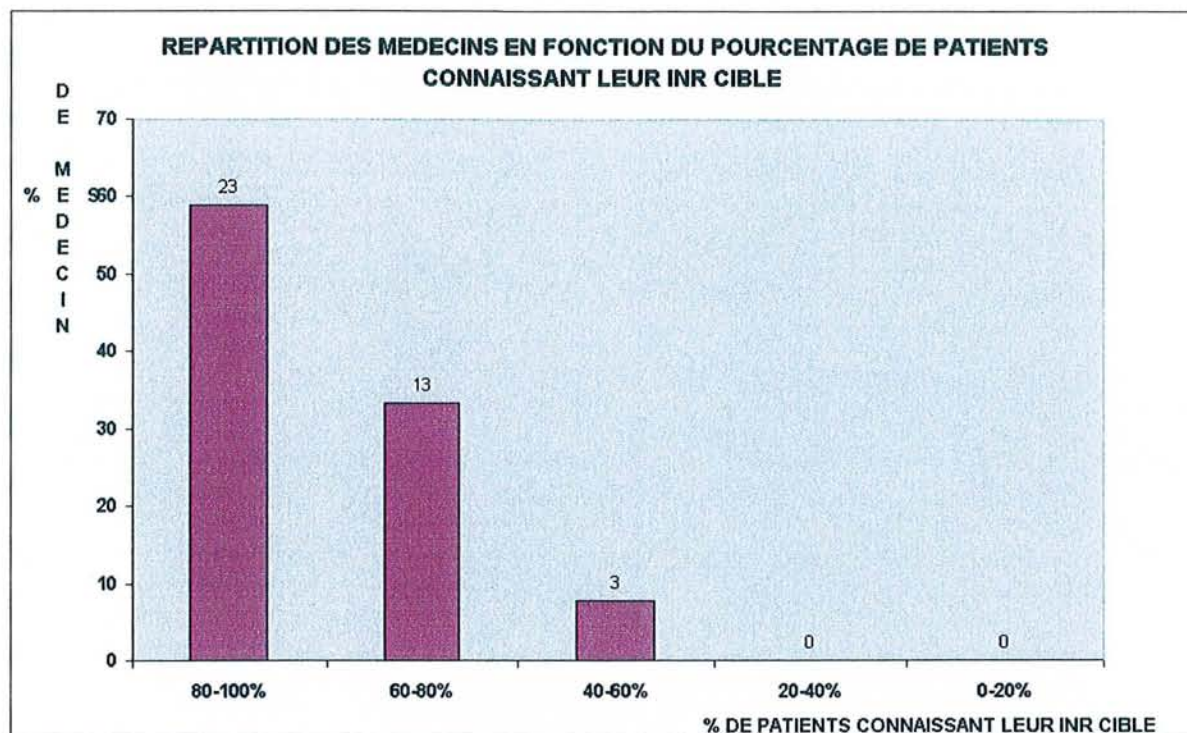
### REPARTITION DES MEDECINS EN FONCTION DU POURCENTAGE DE PATIENTS SOUS WARFARINE



72% des médecins (28 médecins) ont moins de 10% de leurs patients sous warfarine.  
1 médecin a plus de 90% de ses patients sous warfarine.

### e) Connaissance de l'INR cible

**84% des patients** du second tour connaissent leur INR cible.

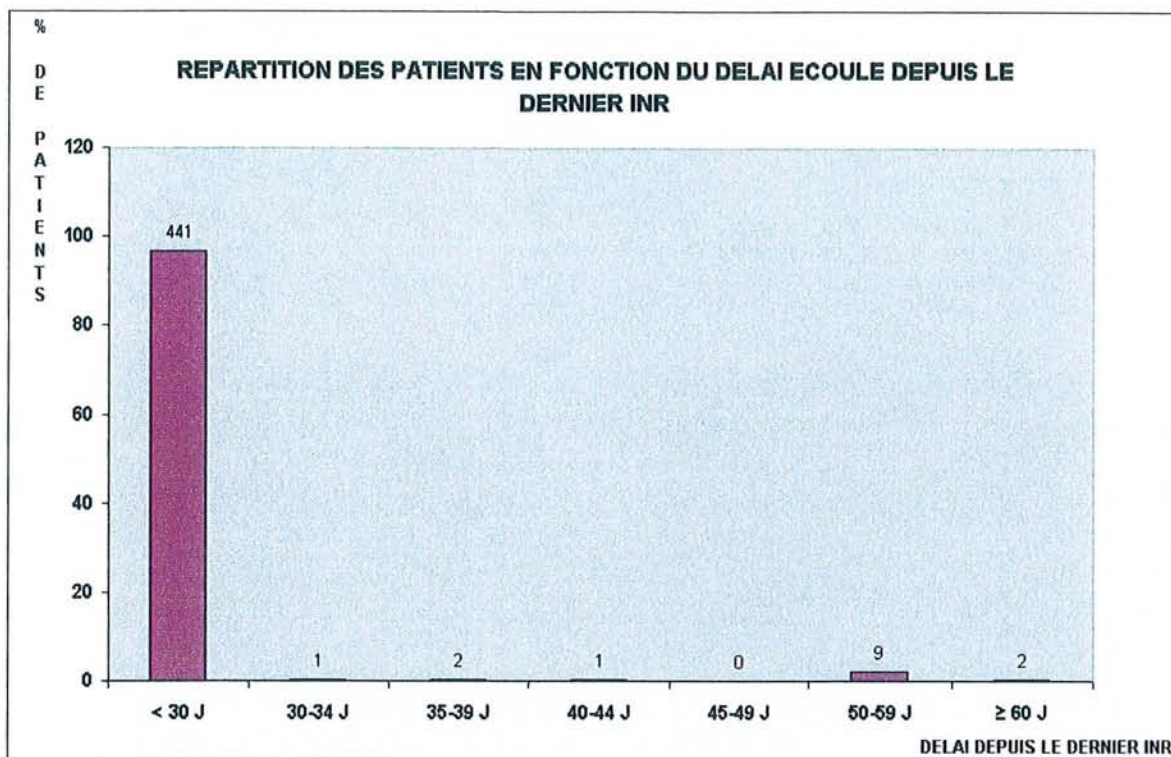


59% des médecins (23 médecins) ont plus de 80% de leurs patients qui connaissent leur INR cible. 3 médecins ont moins de 60% de leurs patients connaissant leur INR cible.

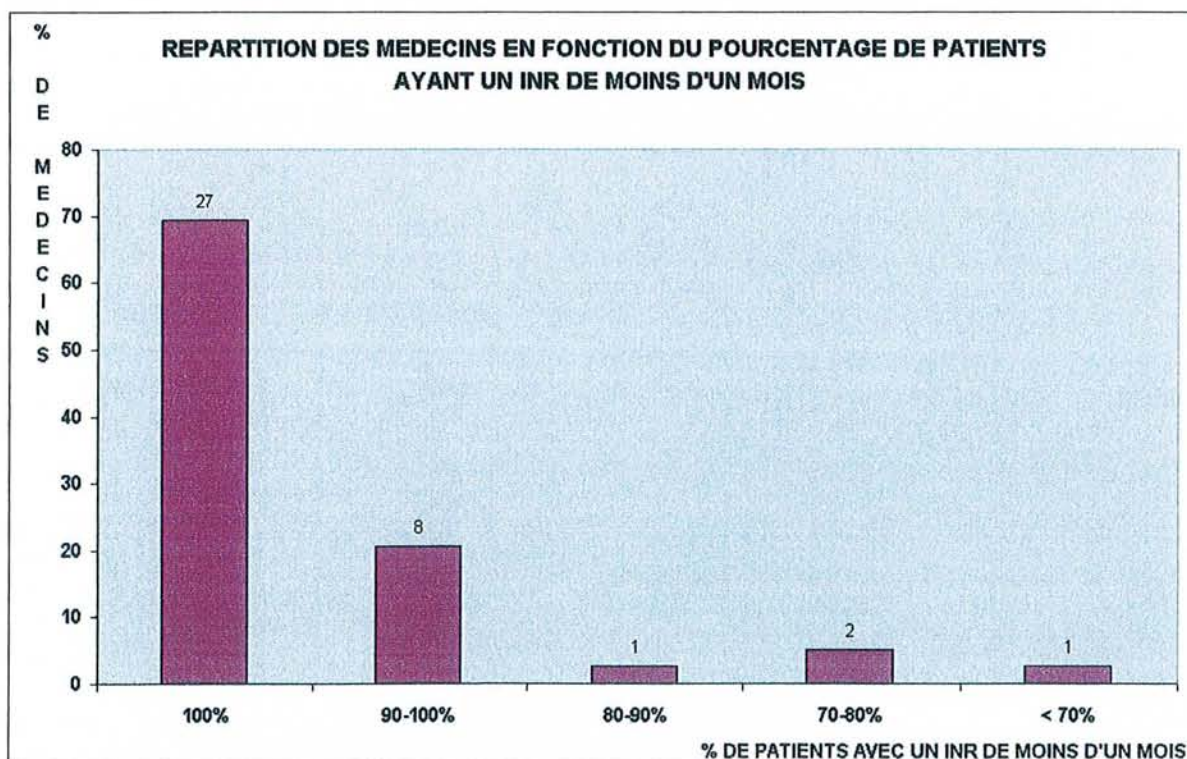
### f) Fréquence du contrôle de l'INR :

Au second tour, le délai moyen depuis le dernier INR est de 28 jours avec une dispersion allant de 1 jour à 55 jours.





Au second tour, 96,5% des patients (441 patients) ont eu un contrôle INR datant de moins d'un mois. 15 patients ont un dernier contrôle INR datant de plus de 30 jours. Chez ces 15 patients, le délai moyen depuis le dernier INR est de 52 jours avec une dispersion allant de 32 jours à 65 jours.



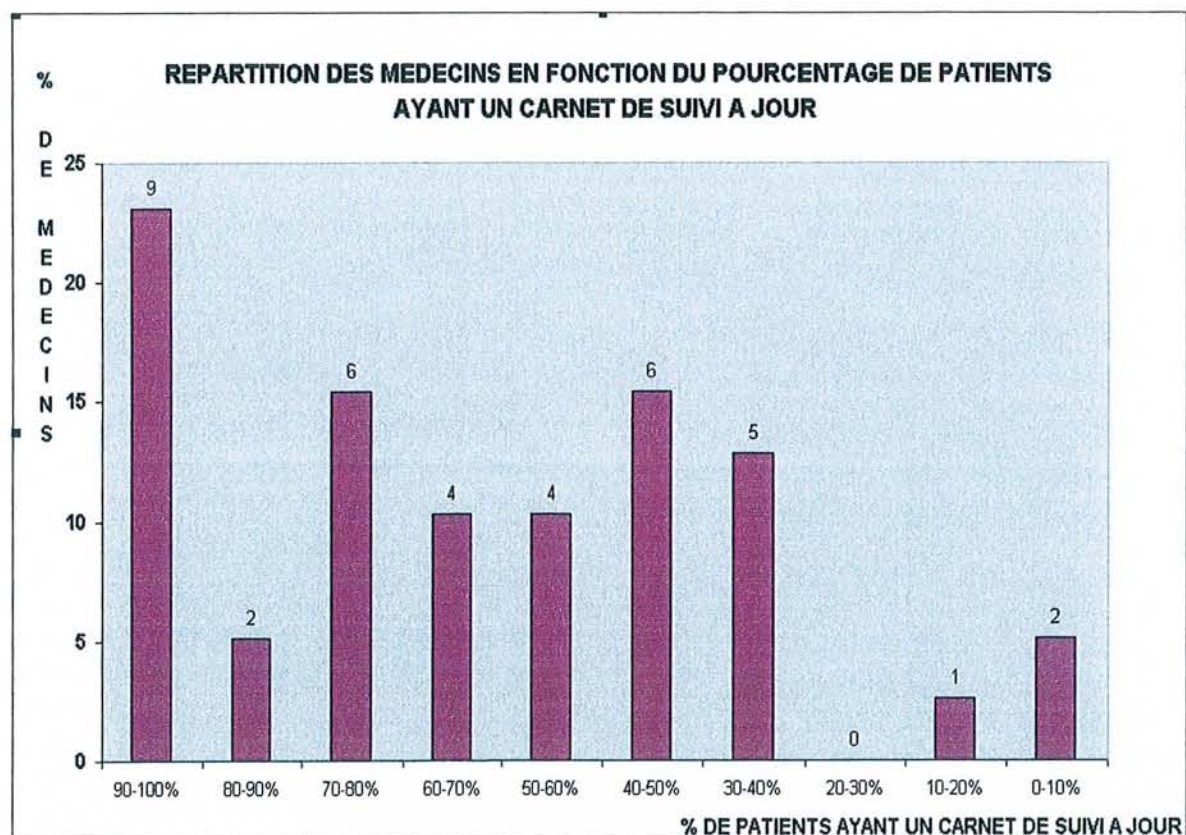


69% des médecins (27 médecins) ont 100% de leurs patients avec un INR datant de moins d'un mois. 12 médecins ont plus de 1% de leurs patients avec un contrôle INR datant de plus d'un mois. Ces médecins se répartissent en fonction du délai depuis le dernier INR comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>décal</b> depuis le dernier INR compris entre 30 et 40 jours	8
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>décal</b> depuis le dernier INR compris entre 40 et 50 jours	2
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>décal</b> depuis le dernier INR compris entre 50 et 60 jours	2

**g) Présence d'un carnet de suivi à jour :**

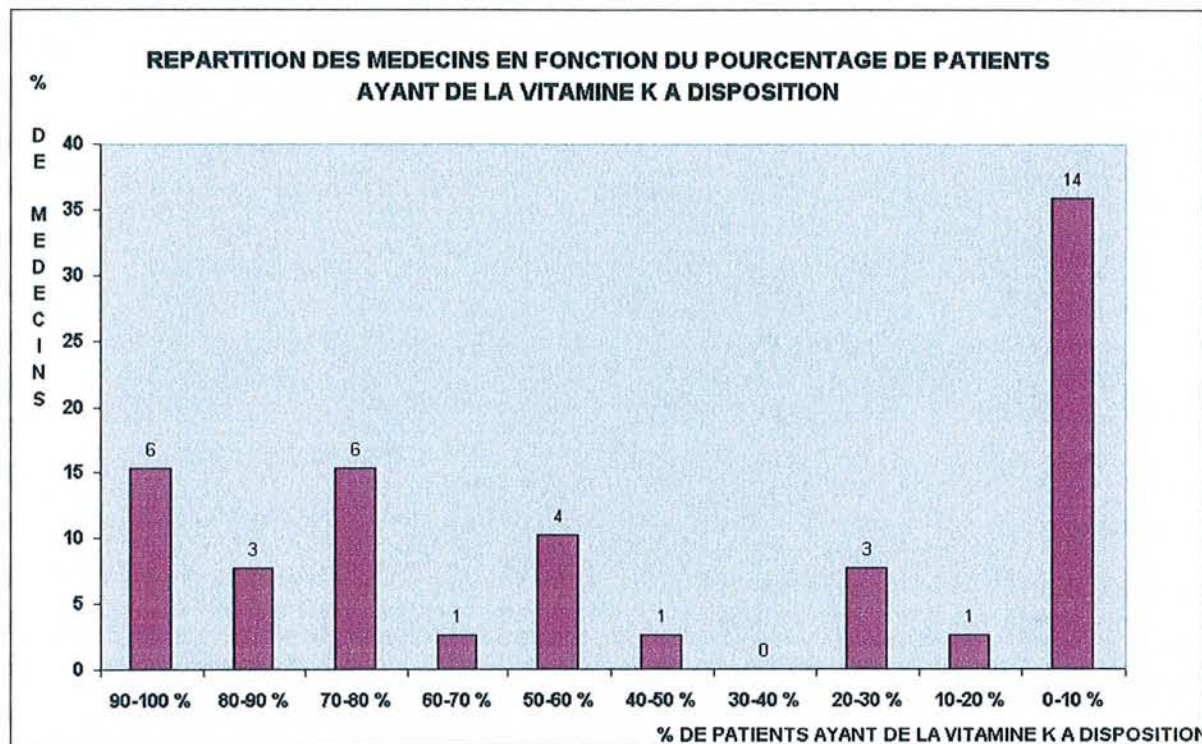
Au second tour, **62% des patients** ont un carnet de suivi à jour.



25% des médecins (9 médecins) ont plus de 90% de leurs patients en possession d'un carnet de suivi à jour. 36% des médecins ont moins de 50% de leurs patients en possession d'un carnet.

#### h) Présence de vitamine K à disposition :

Au 2<sup>ème</sup> tour, **44% des patients** ont de la vitamine K à disposition.

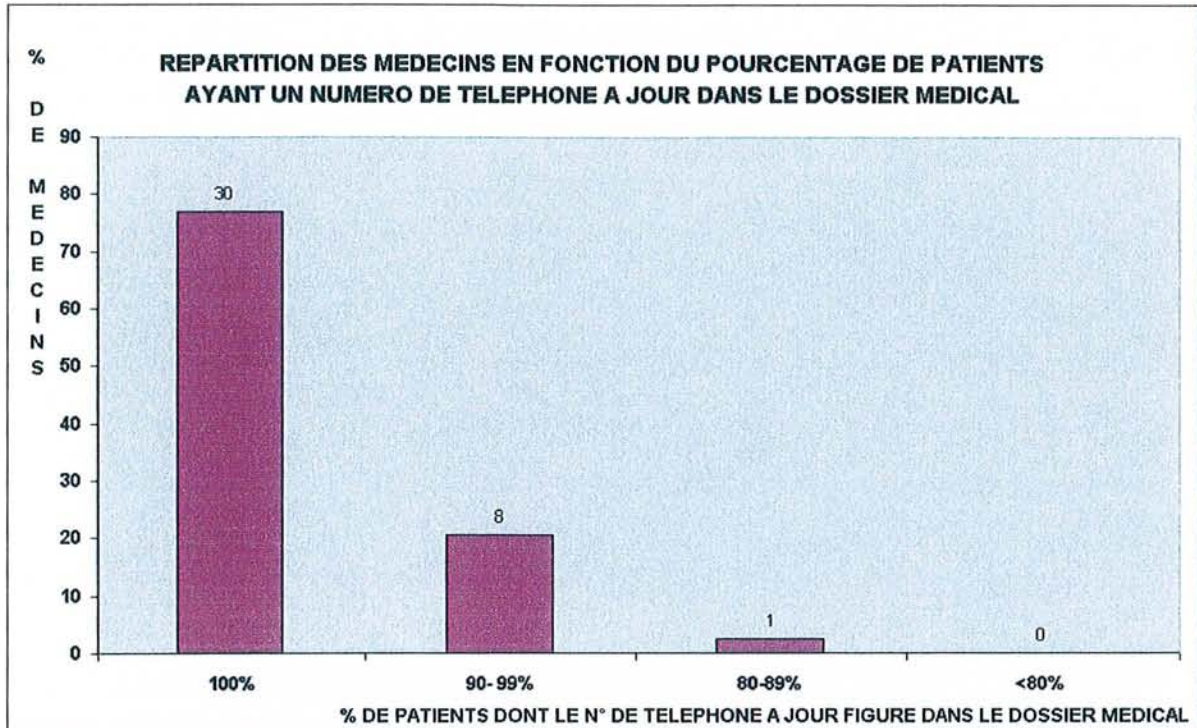


au 2<sup>ème</sup> tour, 36% des médecins ont moins de 10% de leurs patients avec de la vitamine K à disposition. 15% des médecins ont plus de 90% de leurs patients en possession de vitamine K.



**i) Présence du numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical**

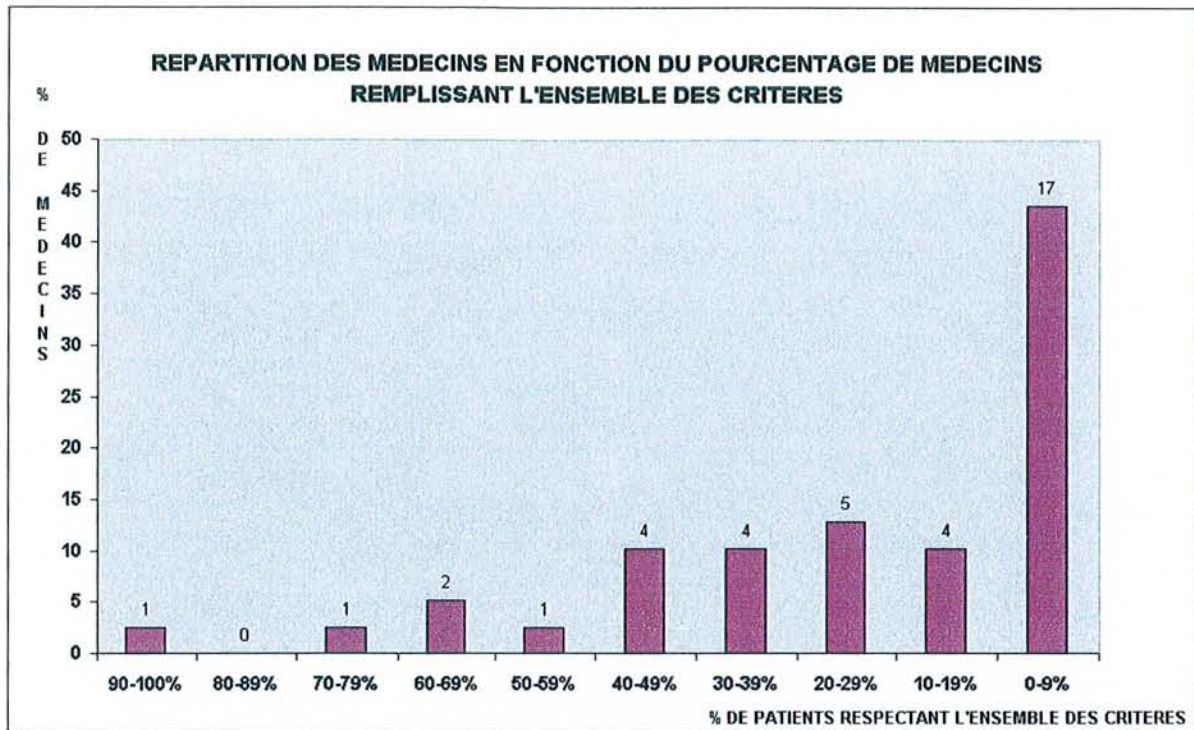
**98% des patients** ont leur numéro de téléphone à jour dans le dossier médical du médecin.



Au 2<sup>ème</sup> tour, 77% des médecins (30 médecins) ont 100% de leurs patients avec un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical. 1 seul médecin a moins de 90% de ses patients dont le numéro de téléphone à jour figure dans le dossier médical.

**j) Synthèse des critères :**

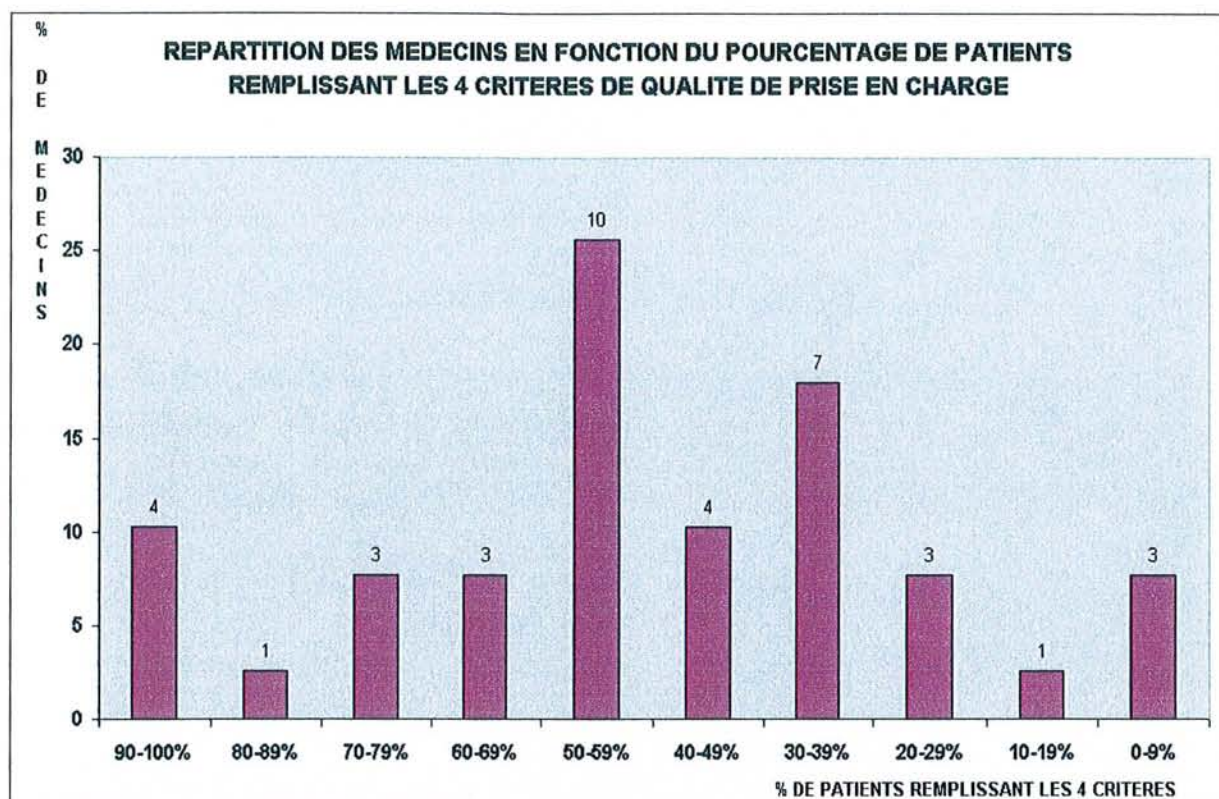
Au 2<sup>ème</sup> tour, pour **23% des patients** les critères de qualité de prise en charge tels que nous les avons déterminés (connaissance de l'INR cible par le patient, dernier INR datant de moins d'un mois, carnet de suivi à jour, possession de vitamine K par le patient, numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical du médecin) sont respectés.



Au 2<sup>ème</sup> tour, 43,5% des médecins ont moins de 10% de leurs patients qui respectent l'ensemble des critères de qualité de suivi d'un patient sous AVK. 1 seul médecin a plus de 90% de ces patients qui respectent l'ensemble des critères.

En excluant la nature de la molécule utilisée et la possession par le patient de vitamine K, **47,5% des patients du 2<sup>ème</sup> tour** ont une prise en charge conforme aux 4 critères de qualité que nous avons choisis (connaissance de l'INR cible, dernier INR datant de moins d'un mois, carnet de suivi à jour, numéro de téléphone du patient dans le dossier médical du médecin).





7,5% des médecins (3 médecins) ont moins de 10% de leurs patients répondant aux 4 critères de qualité de prise en charge choisis. 54% des médecins (21 médecins) ont plus de la moitié de leurs patients répondant à ces critères

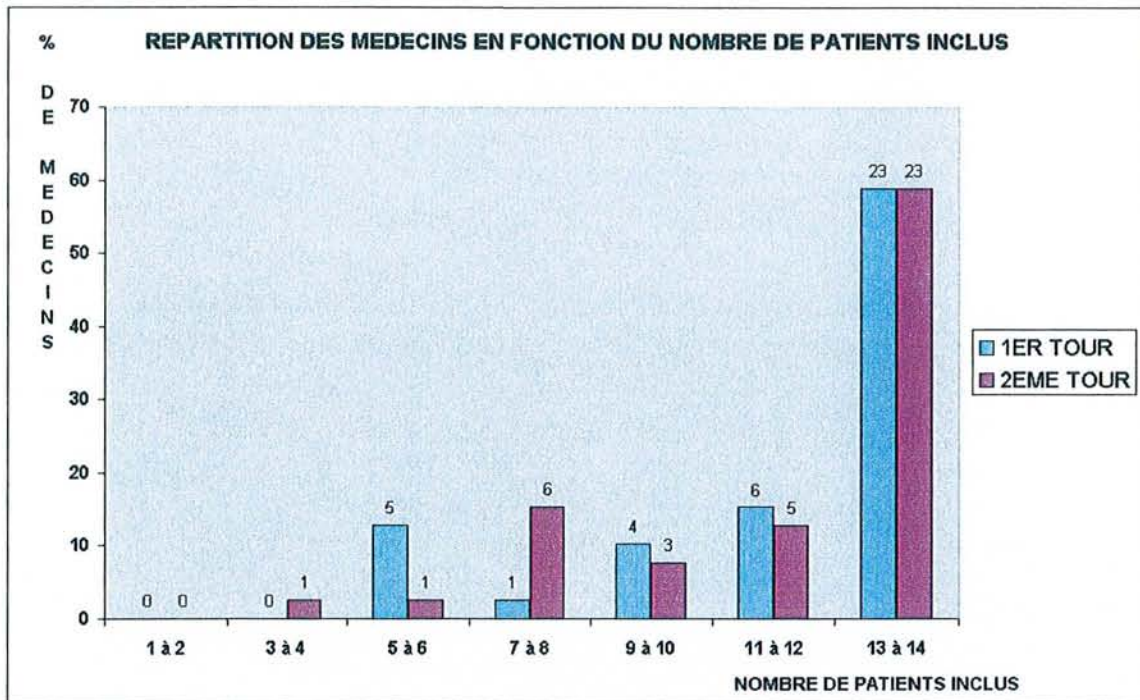
## F. Comparaison du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> tour

Pour comparer les résultats des médecins entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> tour, nous nous sommes intéressés uniquement aux 39 médecins ayant participé à la fois au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> tour.

### 1. Nombre de patients inclus

Les 39 médecins qui ont participé au 1<sup>er</sup> puis au 2<sup>ème</sup> tour ont inclus 464 patients au 1<sup>er</sup> tour et 460 patients au second tour.

En moyenne, chaque médecin a inclus 12 patients au 1<sup>er</sup> tour (dispersion allant de 5 à 14 patients) et 12 patients au second tour (dispersion allant de 4 à 14 patients).

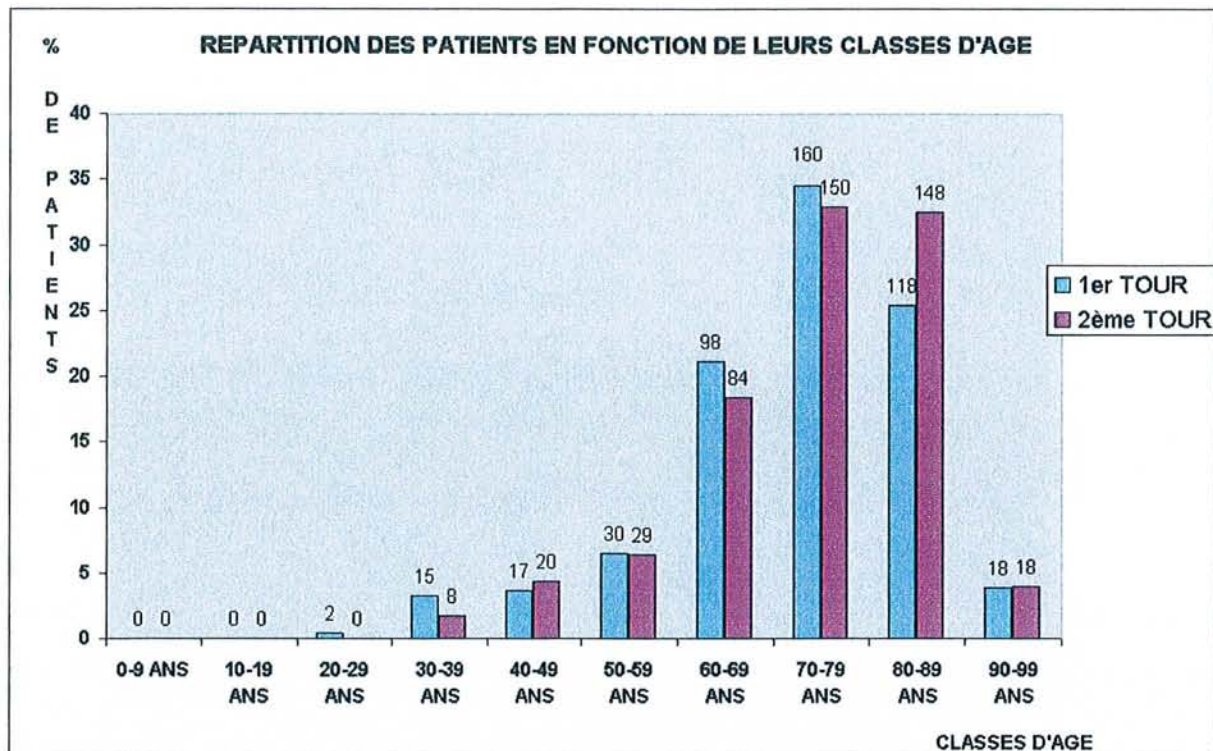


La répartition des médecins en fonction du nombre de patients inclus est superposable entre les 2 tours.

## 2. La population étudiée

### a) Âge





Au 1<sup>er</sup> tour, la classe d'âge la plus représentée est celle des 70-79 ans (34%) puis celle des 80-89 ans (25%) et celle des 60-69 ans (21%). Au second tour, cet ordre est respecté avec toutefois une proportion plus importante de la classe des 80-89 ans (32%)

### b) Indication

Entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> tour, la répartition des indications est superposable : environ la moitié des indications est représentée par la fibrillation atriale (49% au 1<sup>er</sup> tour et 53% au second tour), la maladie veineuse thrombo-embolique représente environ une indication sur quatre (25% au 1<sup>er</sup> tour et 24% au 2<sup>ème</sup> tour). Les pathologies valvulaires cardiaques représentent 17% des indications au 1<sup>er</sup> tour et 16% au 2<sup>ème</sup> tour. 1% des indications de mise sous AVK sont hors AMM au 1<sup>er</sup> tour comme au second tour. 82% des patients du 1<sup>er</sup> tour sont traités pour une seule indication contre 83% des patients du second tour. Le taux de patients sous AVK pour 2 indications passe de 4% au 1<sup>er</sup> tour à 6% au second tour.

INDICATION	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
Fibrillations auriculaires (FA)	49	53
Valvulopathies mitrales	5	6
Prothèses valvulaires	12	10
Infarctus du myocarde	6	5
Traitement des thromboses veineuses profondes en relais de l'héparine.	16	15
Traitement des embolies pulmonaires en relais de l'héparine	9	9
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	0	1
Prévention des thromboses sur cathéter	1	0
Hors AMM	1	1
Non renseigné	1	0

**Tableau 14** : comparaison des répartitions des différentes indications de mise sous AVK des patients entre le 1<sup>er</sup> et de 2<sup>ème</sup> tour.

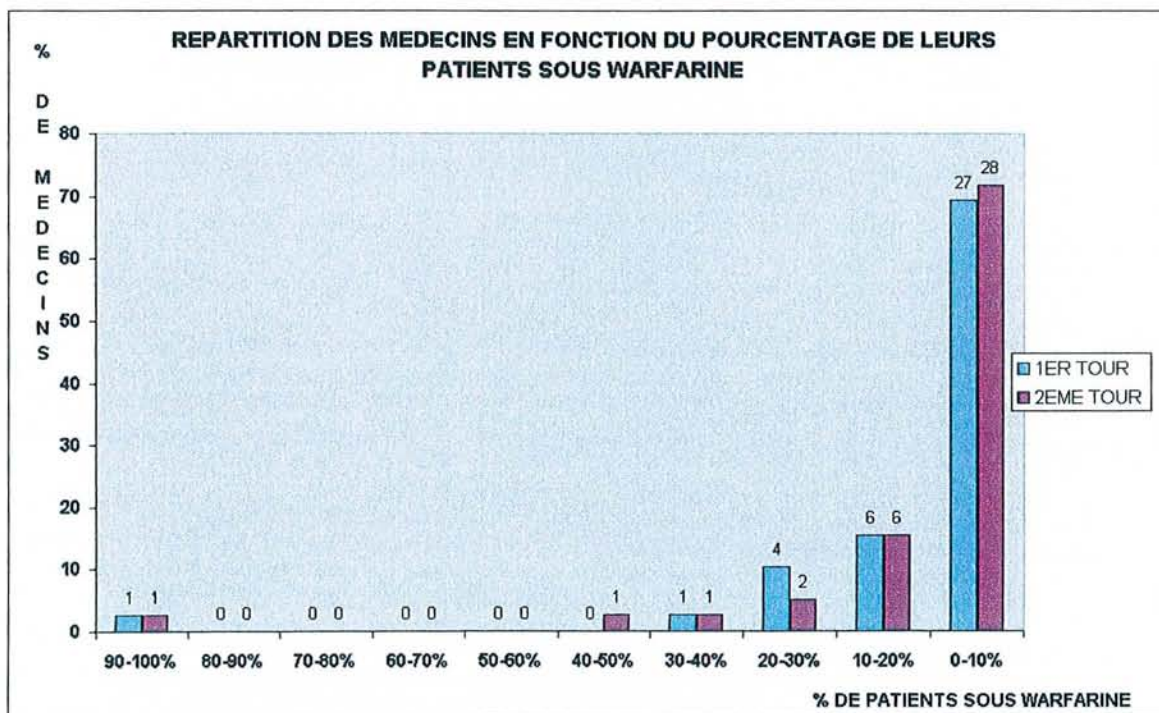


### c) Antagonistes de la vitamine K utilisés

La répartition des différentes spécialités AVK évolue peu entre les 2 tours d'audit ; la prescription de warfarine reste minoritaire sans différence significative entre les 2 tours (Test du Chi<sup>2</sup>)

SPECIALITE AVK	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
<b>FLUINDIONE</b>	76	80
<b>ACENOCOUMAROL</b>	14	10
<b>WARFARINE</b>	9	9

**Tableau 15** : répartition des molécules AVK utilisées au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> tour

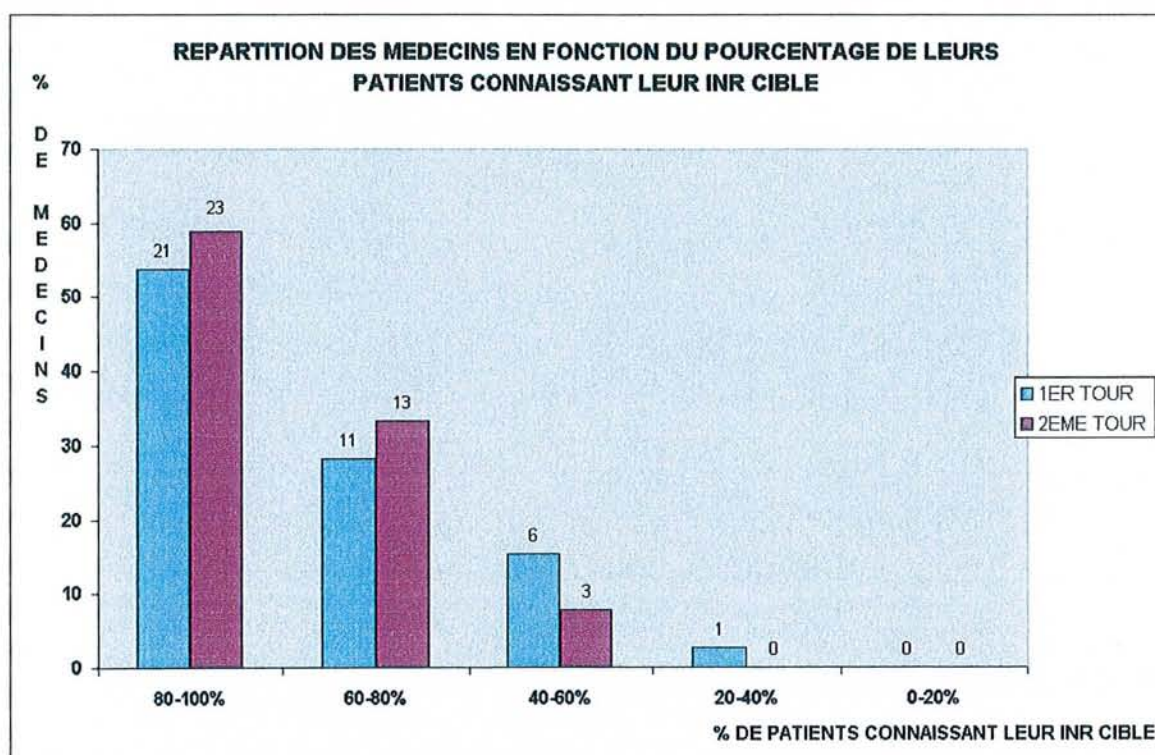


Au 1<sup>er</sup> tour, 69% des médecins ont moins de 10% de leurs patients sous warfarine ; ils sont 72% au second tour. Un médecin a plus de 90% de ses patients inclus sous warfarine au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> tour.

#### d) Connaissance de l'INR cible

Concernant la connaissance de l'INR cible, il n'y a pas de différence significative entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> tour (test du Chi<sup>2</sup>)

	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
<b>POURCENTAGE DE PATIENT CONNAISSANT LEUR INR CIBLE</b>	81	82



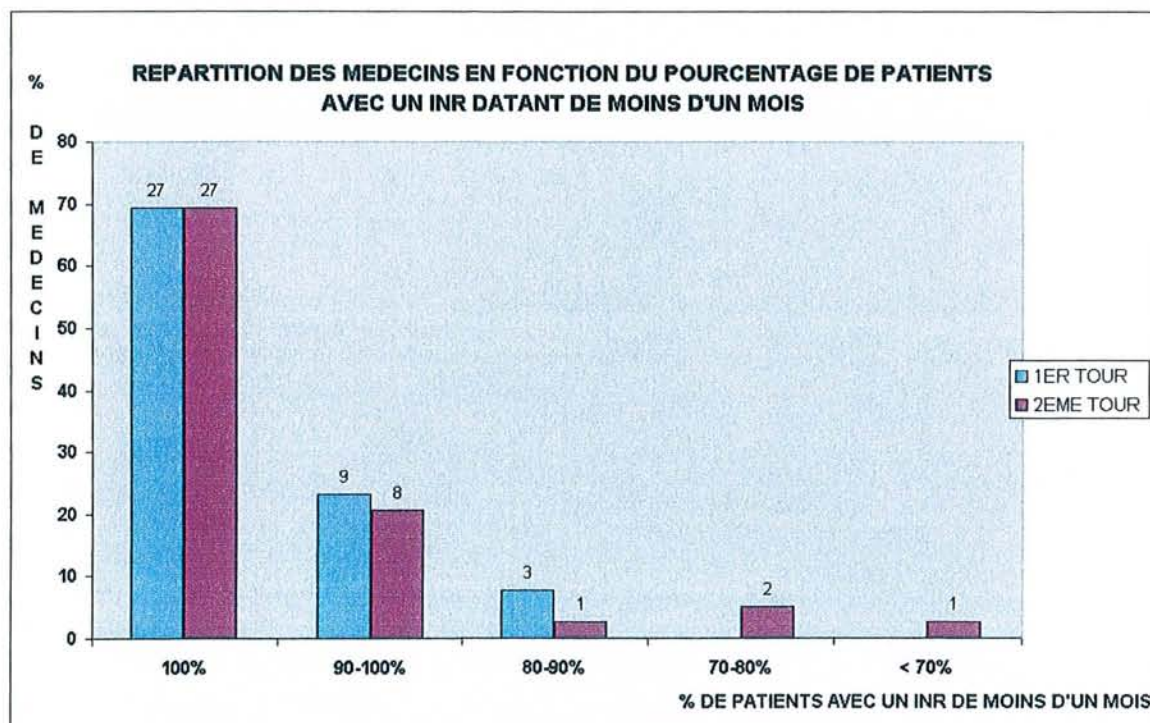
Au 1<sup>er</sup> tour, 53% des médecins ont plus de 80% de leurs patients qui connaissent leur INR cible. Au 2<sup>ème</sup> tour, 61% des médecins ont plus de 80% de leurs patients qui connaissent leur INR cible.

### e) Fréquence du contrôle de l'INR

Au 1<sup>er</sup> tour, le délai moyen entre 2 INR est de 28 jours avec une dispersion allant de 1 à 64 jours. Au 2<sup>ème</sup> tour, ce délai moyen est de 28 jours avec une dispersion allant de 1 à 55 jours.

La fréquence du contrôle de l'INR n'évolue pas de manière significative entre les 2 tours d'audit (Test du Chi<sup>2</sup>).

	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
<b>POURCENTAGE DE PATIENT AVEC UN DERNIER INR DATANT DE MOINS D'UN MOIS</b>	97	95



69% des médecins ont 100 % de leurs patients qui ont bénéficié d'un contrôle INR de moins d'un mois au 1<sup>er</sup> tour comme au 2<sup>ème</sup> tour



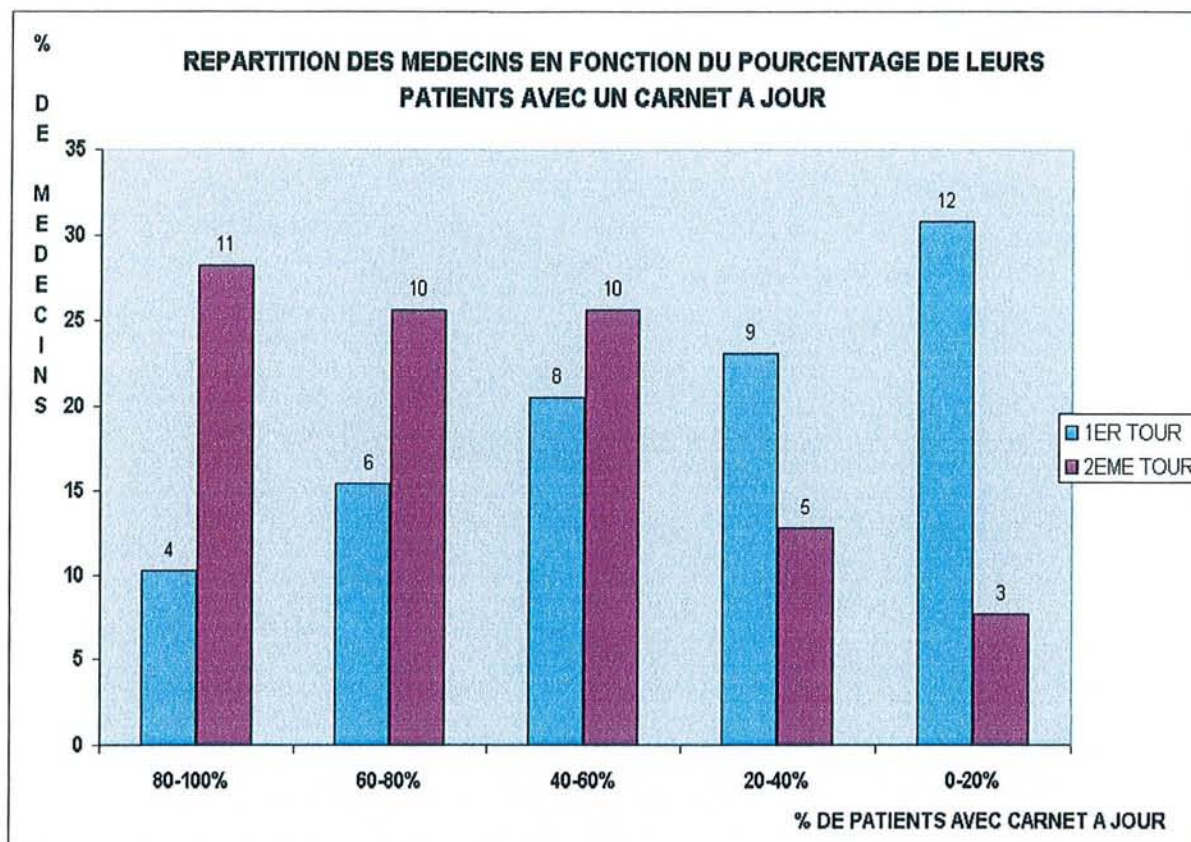
Au 1<sup>er</sup> tour, comme au 2<sup>ème</sup> tour, 12 médecins ont plus de 1% de leurs patients dont le dernier INR date de plus d'un mois. Ils se répartissent en fonction du délai écoulé depuis le dernier INR comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

	1 <sup>er</sup> tour	2 <sup>ème</sup> tour
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>déla</b> i depuis le dernier INR compris entre 30 et 40 jours	9	8
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>déla</b> i depuis le dernier INR compris entre 40 et 50 jours	2	2
Nombre de médecins ayant plus de 1% de leurs patients avec un <b>déla</b> i depuis le dernier INR compris entre 50 et 60 jours	1	2

#### f) Présence d'un carnet de suivi à jour

La comparaison entre les 2 tours retrouve une progression significative du pourcentage de patients ayant un carnet de suivi à jour (test du Chi<sup>2</sup> : p<0,0001)

	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
<b>PRESENCE D'UN CARNET DE SUIVI A JOUR</b>	42	62

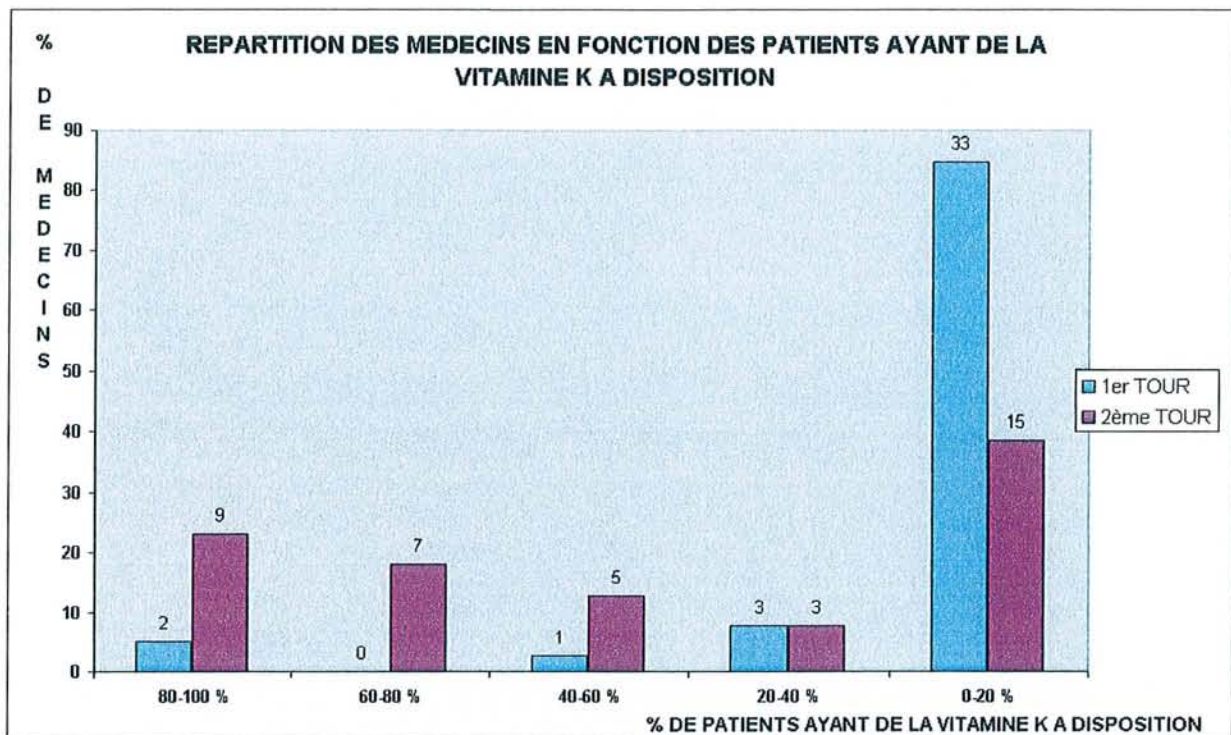


Au 1<sup>er</sup> tour, 31% des médecins ont moins de 20% de leurs patients avec un carnet de suivi à jour. Ils ne sont plus que 8% au 2<sup>ème</sup> tour. Au 1<sup>er</sup> tour, 10% des médecins ont plus de 80% de leur patient avec un carnet de suivi à jour. Ils sont 28% au 2<sup>ème</sup> tour.

#### g) Présence de vitamine K à disposition

La comparaison entre les 2 tours met en évidence une augmentation significative du pourcentage de patients en possession de vitamine K (test du Chi<sup>2</sup> :  $p < 0,0001$ )

	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
<b>LE PATIENT EST EN POSSESSION DE VITAMINE K</b>	10	45



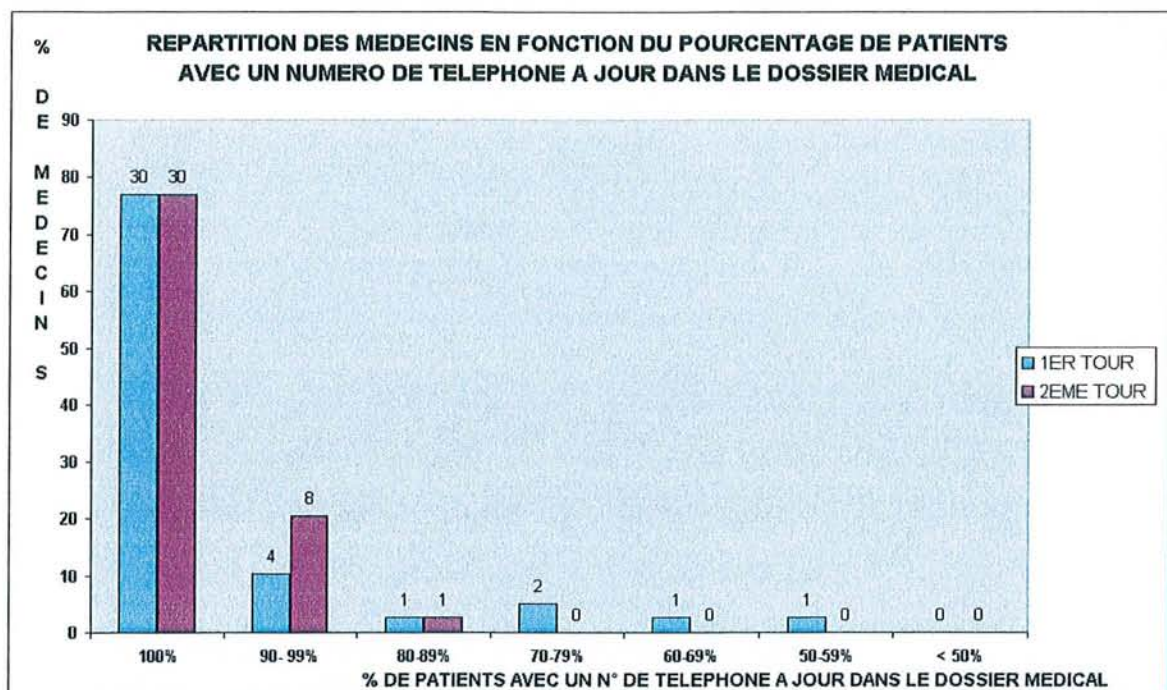
Au 1<sup>er</sup> tour, 5% des médecins ont plus de 80% de leur patient avec de la vitamine K à disposition contre 23% des médecins du second tour. Au 1<sup>er</sup> tour 85% des médecins ont moins de 20% de leurs patients ayant de la vitamine K à disposition contre 38% au 2<sup>ème</sup> tour.

**h) Présence du numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical**

La comparaison des 2 tours ne montre pas d'évolution significative du nombre de patient ayant un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical de leur médecin (Test du Chi<sup>2</sup>)

	1 <sup>er</sup> TOUR (%)	2 <sup>ème</sup> TOUR (%)
<b>NUMERO DE TELEPHONE A JOUR DANS LE DOSSIER MEDICAL DU MEDECIN</b>	95	98



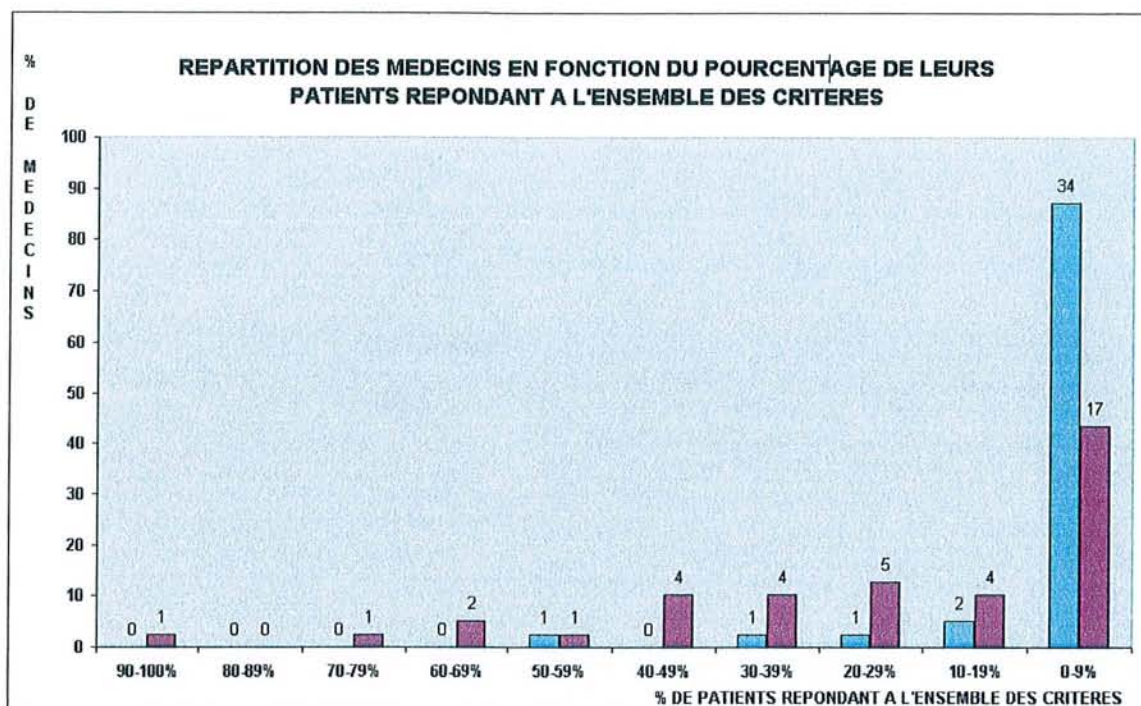


77% des médecins ont 100% de leurs patients avec un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical au 1<sup>er</sup> tour comme au 2<sup>ème</sup> tour.

#### i) Synthèse des critères :

La comparaison des 39 médecins qui ont participé aux 2 tours met en évidence une progression significative du taux de patients répondant à l'ensemble des critères (connaissance de l'INR cible par le patient, dernier INR datant de moins d'un mois, carnet de suivi à jour, possession de vitamine K par le patient, numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical du médecin) : 3,9% des patients respectent l'ensemble des critères au 1<sup>er</sup> tour contre 22,8% au 2<sup>ème</sup> tour.

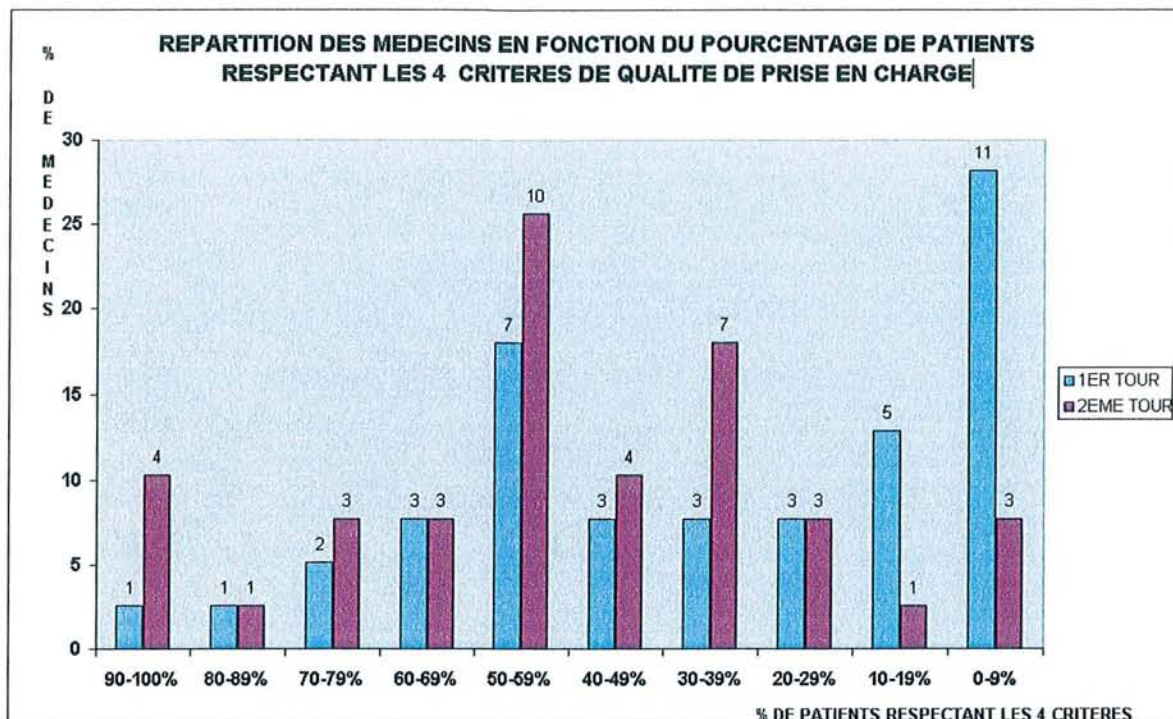
La répartition par médecin est indiquée dans le graphique ci-dessous.



Au 1<sup>er</sup> tour, 13% des médecins (5 médecins) ont plus de 10% de leur patient répondant à l'ensemble des critères. Ils sont 56 % (22 médecins) lors du second tour.

En excluant la nature de la molécule utilisée et la possession par le patient de vitamine K, **36,5% des patients du 1<sup>er</sup> tour** ont une prise en charge conforme aux **4 critères de qualité** que nous avons choisis (connaissance de l'INR cible, dernier INR datant de moins d'un mois, carnet de suivi à jour, numéro de téléphone du patient dans le dossier médical du médecin). Ils sont **47,5% au second tour**





Au 1<sup>er</sup> tour, 10% des médecins (4 médecins) ont plus de 70% de leurs patients répondant aux 4 critères choisis. Ils sont 20% (8 médecins) lors du second tour.

**G. 1<sup>er</sup> tour : comparaison des résultats selon la participation des médecins ou pas au 2<sup>ème</sup> tour :**

Nous avons comparé, critère par critère, les résultats du 1<sup>er</sup> tour de 2 groupes de médecins :

- les 92 médecins qui n'ont participé qu'au 1<sup>er</sup> tour (A)
- les 39 médecins qui ont participé aux 2 tours d'audit (B)

L'objectif de cette comparaison est de savoir si les médecins participant aux 2 tours ne sont pas d'emblée les plus performants.

	Patients sous warfarine (%)	Connaissance de l'INR cible par le patient (%)	INR de moins d'un mois (%)	Carnet de suivi à jour (%)	Vitamine K à disposition (%)	Numéro de téléphone à jour (%)
A	<b>4</b>	79,5	97,2	44	<b>5</b>	96
B	<b>9,2</b>	80,6	97	42	<b>9,7</b>	95
significativité	<b>S</b>	NS	NS	NS	<b>S</b>	NS

*NB : NS : différence non significative selon le test du  $\chi^2$  ; S : différence significative selon le test du  $\chi^2$*

Il ressort de cette comparaison que les médecins ayant participé aux 2 tours d'audit ont, à l'issue du 1<sup>er</sup> tour, significativement plus de patients sous warfarine et plus de patients en possession de vitamine K.

Pour les autres critères (connaissance de l'INR cible, fréquence du contrôle INR, carnet de suivi et numéro de téléphone à jour), les groupes sont comparables.

## H. Discussion

### 1. Les limites de l'étude :

#### a) La participation :

Le taux de réponse au 1<sup>er</sup> tour de l'audit n'a été que de 5,7% : 131 médecins généralistes lorrains ont répondu sur les 2300 sollicités ; soit 1564 patients inclus.

Toutefois, les audits réalisés précédemment par le GLAM ont eu des recrutements relativement faibles. Les meilleurs taux de recrutement ont été réalisés par les audits « Prise en charge de l'hypercholestérolémie » et l'audit « Antibiothérapie des infections respiratoires » avec pour chacun plus de 200 participants.

Parmi les audits qui n'ont pas bénéficié de soutien financier (permettant l'indemnisation des participants et l'organisation de réunions avant et pendant

l'audit), le 1<sup>er</sup> tour de l'audit « traitement par AVK : sécurité de la prescription » bénéficie d'un taux de participation les plus élevés des audits du GLAM, parmi les audits qui n'ont pas bénéficié d'un soutien financier. Plusieurs explications peuvent y être données :

- au moment où le 1<sup>er</sup> tour d'audit a été envoyé aux médecins généralistes, l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) devenait obligatoire pour chaque médecin et l'audit faisait partie des outils validés pour réaliser cette évaluation. Les médecins ont donc pu être incités à participer à cet audit afin de remplir leur obligation d'évaluation.

- le 1<sup>er</sup> tour d'audit a été envoyé aux médecins durant l'été 2007. La période estivale où l'activité professionnelle est moins marquée permet aux médecins généralistes de consacrer plus de temps à leur formation et donc à la participation aux audits.

Pour le second tour, 39 grilles seulement ont été reçues (sur les 131 médecins ayant participé au 1<sup>er</sup> tour), soit un taux de participation de 30 %. Ce taux de réponse au 2<sup>ème</sup> tour est faible par rapport aux autres audits à 2 tours réalisés par le GLAM où il est le plus souvent proche de 50%.

Cette faible participation au 2<sup>ème</sup> tour de l'audit semble expliquée par une remise en cause, durant la période où les grilles du second tour ont été reçues par les médecins, de l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles. Cette remise en cause a certainement démotivé les médecins pour leur participation à un second tour.

#### **b) Les caractéristiques des médecins participant à l'audit :**

Nous avons restreint notre audit aux seuls médecins généralistes. Toutefois, nous aurions pu étendre notre étude aux cardiologues et angiologues qui peuvent être, pour certains d'entre eux, amenés à suivre des patients sous AVK.

Les médecins qui choisissent de participer à un audit sont ceux qui sont attachés à l'amélioration de leur pratique. On suppose que les médecins généralistes lorrains qui ont choisi de répondre à l'audit concernant les AVK sont ceux que le sujet

intéresse. Par conséquent, il est probable que les grilles reçues soient celles des médecins les plus performants.

### c) Critique de la grille

Les questions abordées dans la grille d'audit sont celles qui nous sont apparues les plus pertinentes pour évaluer la sécurité de prescription des AVK. Toutefois, lorsque nous avons élaboré la grille, certains thèmes n'ont volontairement pas été abordés pour ne pas rendre son remplissage trop complexe. Ainsi, les thèmes de la connaissance ou non par les patients du risque d'interaction médicamenteuse (avec les AINS ou l'aspirine notamment), ou encore le rôle de l'alimentation ne sont pas mentionnés. Ce travail ne traite pas non plus du rôle de la relation entre médecin, pharmacien et biologiste dans le suivi du patient sous AVK. Il s'agit d'un choix délibéré de ne pas alourdir la grille pour préserver la faisabilité de l'audit.

Chez les patients sous AVK pour fibrillation atriale, l'analyse des résultats du 1<sup>er</sup> tour ne nous permettait pas de distinguer ceux qui relevaient d'un traitement AVK de ceux pour lesquels un traitement antiagrégant (aspirine) suffisait.

Lors de l'envoi du 2<sup>ème</sup> tour d'audit aux participants, nous avons, en nous fondant désormais sur le guide ALD de la HAS<sup>12</sup>, demandé aux médecins de préciser en colonne *commentaires*, chez les patients traités pour FA de moins de 75 ans, quel(s) était(ent) le(s) facteur(s) de risque thrombotique(s) associés justifiant un anticoagulant oral.

Lors de l'analyse des résultats du 1<sup>er</sup> tour, 66% des patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique étaient traités depuis plus de 6 mois. Cependant, la grille telle qu'elle a été conçue initialement, ne nous permettait pas de savoir si cette durée de traitement prolongée était justifiée ou non. Une correction a été apportée pour le second tour en demandant aux médecins de préciser en *commentaires* les motifs d'un traitement AVK de plus de 6 mois chez les patients traités pour MVTE.

Enfin, il aurait été intéressant de connaître le « profil » des médecins qui ont participé à cet audit : date d'installation, mode d'exercice (seul ou en cabinet de groupe) afin

de mieux cibler ceux pour lesquels les pratiques concernant la prise en charge et le suivi des patients sous AVK sont perfectibles.

## 2. Age des patients

Au 1<sup>er</sup> tour, la moyenne d'âge des patients inclus est de 71,5 ans, avec une dispersion allant de 14 ans à 97 ans. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans les enquêtes de l'AFCRPV (Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance) de 2001 et 2003 où l'âge moyen était de 67,3 ans<sup>70</sup>.

La classe d'âge la plus représentée est celle des 70-79 ans (36% des patients) puis celle des 80-89 ans (26%) et enfin, celle des 60-69 ans (20%). Au second tour, la moyenne d'âge des patients sous AVK est de 73 ans avec des extrêmes de 33 ans à 97 ans. La classe d'âge la plus représentée étant aussi celle des 70-79 ans (33%) puis celle des 80-89 ans (32,5%) et enfin, celle des 60-69 ans (18,5%).

Ces résultats sont expliqués par une plus grande fréquence des pathologies thromboemboliques veineuses et artérielles justifiant un traitement AVK chez les personnes âgées. Ainsi, l'incidence annuelle de la TVP passe de 1,8/1000 chez les 65-69 ans à 3,8/1000 chez les 85-89 ans<sup>71</sup>. La prévalence de la fibrillation atriale passe de 14% chez les 70-80 ans à 22% chez les 91-103 ans<sup>72</sup>.

Toutefois, le risque hémorragique est aussi plus élevé chez ces sujets âgés pour plusieurs raisons :

- les comorbidités (HTA, insuffisance rénale chronique, cardiopathies...) augmentent avec l'âge et constituent autant de facteur de risque hémorragique<sup>73 ; 74</sup>.

- le risque de chute augmente avec l'âge<sup>75</sup>. Chez ces sujets âgés sous AVK, le risque d'accident hémorragique après traumatisme crânien est plus élevé que chez les sujets jeunes<sup>76</sup>.

- la fréquence des troubles cognitifs augmente avec l'âge. Ces troubles sont à l'origine de difficultés plus grandes d'observance avec risque d'oubli de prise ou de double prise médicamenteuse. L'enquête de l'Afssaps de 2003 montre que l'oubli de prise de traitement AVK survient chez 30,2% des patients<sup>70</sup>.

- les personnes âgées sont souvent des sujets polymédiqués. L'enquête de l'Afssaps de 2003 estimait à 4,5 le nombre moyen de médicament chez les patients sous AVK<sup>70</sup>. La polymédication majore le risque d'interaction médicamenteuse et

peut être à l'origine d'un sur ou d'un sous dosage en AVK donc de complications thrombotiques ou hémorragiques. Par ailleurs, la polymédication est source de mauvaise compliance médicamenteuse<sup>77</sup>.

- la dénutrition : La prévalence de la dénutrition protéino-énergétique augmente avec l'âge. Elle est de 4 à 10 % chez les personnes âgées vivant à domicile, de 15 à 38 % chez celles vivant en institution et de 30 à 70 % chez les malades âgés hospitalisés<sup>78</sup>. Du fait du métabolisme protéique des AVK, la dénutrition est susceptible de modifier l'équilibre du traitement.

Les patients âgés bénéficient donc le plus des AVK car la fréquence des thromboses veineuses et artérielles croît avec l'âge. Toutefois au vu des facteurs de risque hémorragique liés à l'âge que nous venons d'évoquer, il convient, chez le sujet âgé, d'évaluer le rapport bénéfice risque du traitement AVK à l'instauration du traitement puis de réévaluer ce rapport très régulièrement au cours du temps<sup>79</sup>.

### 3. Indications

Au premier tour, le principal motif de mise sous AVK des patients est la fibrillation atriale (49%), puis la prévention de récurrence de la maladie veineuse thrombo-embolique (26%), les pathologies valvulaires cardiaques : valvulopathie mitrale et prothèses valvulaires (15%) et l'infarctus du myocarde (5%).

Cette répartition est comparable pour les patients du second tour : fibrillation auriculaire (53%), maladie veineuse thrombo-embolique (24%), pathologie valvulaire cardiaque (16%) et infarctus du myocarde (4%).

La comparaison des médecins qui ont participé aux 2 tours d'audit montre une répartition similaire des indications entre le 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> tour.

Les données de la littérature, en particulier deux études de l'assurance maladie menées en 2005 en Haute Normandie<sup>82</sup> et en Aquitaine<sup>83</sup>, met en évidence une répartition des indications superposables à celle de notre audit.

Au 1<sup>er</sup> tour, 47% des patients sont traités par AVK pour une fibrillation atriale sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'une indication justifiée ou pas. Au second tour, 14% des patients présentant une fibrillation atriale ont une indication de mise sous AVK injustifiée selon les recommandations du guide ALD de la HAS de juillet 2007<sup>12</sup>. 13%

des médecins ont plus de 50% de leurs patients sous AVK pour fibrillation atriale sans justification en colonne « commentaires » de la grille d'audit.

Les nouvelles recommandations concernant les indications de mise sous AVK des patients traités pour fibrillation atriale n'ont semble-t-il pas été intégrées par tous les médecins audités. Toutefois, les médecins ont pu être troublés par le changement de référentiel entre les 2 tours (fiche de transparence de l'Afssaps au 1<sup>er</sup> tour et Guide ALD de la HAS au 2<sup>ème</sup> tour).

Un troisième tour permettrait de juger de la progression des participants sur ce critère avec un référentiel identique entre les 2 tours.

Au 1<sup>er</sup> tour de l'audit, 93,5% des patients sont traités par AVK pour une seule indication, 4,5% justifient d'un traitement anticoagulant oral pour 2 indications validées et 0,5% ont une triple indication. Au 2<sup>ème</sup> tour, 6% des patients sont sous AVK pour 2 indications et 0,7% pour 3 indications. Les indications multiples sont expliquées par l'intrication des pathologies entre elles (rétrécissement mitral et fibrillation atriale par exemple) mais aussi par la polyopathie des sujets âgés sous AVK (antécédent de thrombose veineuse profonde et fibrillation atriale par exemple) Parmi les patients des médecins audités au 1<sup>er</sup> tour, 1,6% sont sous AVK pour une indication qui ne relève pas de l'autorisation de mise sur le marché (« artérite des membres inférieurs », « sténose carotidienne »...). Au second tour, ces patients représentent 0,9% des indications.

Chez les médecins qui ont participé à la fois au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> tour, le taux de patient « Hors AMM » passe de 1,5% au 1<sup>er</sup> tour à 1% au 2<sup>ème</sup> tour. Ces indications « hors AMM » sont toutefois toutes en rapport avec des pathologies cardio-vasculaires.

#### **4. Durée du traitement :**

Toutes indications confondues, 14% des patients de l'audit bénéficient d'un traitement AVK depuis moins de 6 mois. Des taux comparables étaient observés dans l'étude de l'AFSSAPS de 2003 où 13% des patients étaient traités depuis moins de 6 mois. Ces chiffres sont en lien avec la prédominance de pathologies chroniques relevant de la mise sous AVK (fibrillation auriculaire, valvulopathies).

Au premier tour, dans la sous catégorie des patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique, 34% sont traités depuis moins de 6 mois et donc 66% ont un traitement AVK dont la durée dépasse 6 mois.

La survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire nécessite un traitement de courte durée (< 6 mois) dans les cas où la TVP est de cause déterminée et réversible<sup>7</sup>. En cas de TVP de cause indéterminée ou de cause déterminée mais irréversible ou encore de TVP récidivante, un traitement AVK au long cours permet de diminuer le taux de récurrence thrombo-embolique durant sa durée effective mais au prix d'une majoration du risque hémorragique.

En conséquence, il apparaîtrait que un tiers seulement des patients de l'audit sous AVK pour MVTE présentent une cause déterminée et réversible de thrombose. Ce taux nous est apparu bas et serait en fait expliqué par un traitement AVK souvent inutilement prolongé au-delà de la durée indiquée. Toutefois, tel qu'a été conçu le premier tour de l'audit, il nous est impossible de savoir si les 66% de patient sous AVK pour MVTE depuis plus de 6 mois le sont pour un motif justifié ou pas.

Ainsi, chez ces patients, pour le second tour, nous avons demandé aux médecins de préciser en *commentaires* le motif d'un traitement AVK prolongé au-delà de 6 mois. Au second tour, 65% des patients sous AVK pour MVTE le sont depuis plus de 6 mois (taux identique au premier tour) ; pour 31% d'entre eux, sans justification. Ces patients sont donc inutilement exposés au risque hémorragique des AVK sans en retirer aucun bénéfice. La consultation médicale ne doit pas se limiter à un simple renouvellement de traitement mais à une réévaluation de l'intérêt thérapeutique, et ce à chaque consultation.

La réalisation d'un 3<sup>ème</sup> tour d'audit sur ce critère permettrait de juger de la progression du nombre de patient sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique dont le traitement AVK est inutilement prolongé.

## **5. Antagonistes de la vitamine K utilisés :**

Au 1<sup>er</sup> tour, la fluindione est la molécule utilisée par 81% des patients qui participent à l'audit. L'acénocoumarol représente 14% des prescriptions et la warfarine 5%. Ces résultats sont en concordance avec les données nationales françaises de 2003 qui retrouvaient une prescription de 72,3% de fluindione, 20,7% d'acénocoumarol et 7% de warfarine<sup>70</sup>.



Au 1<sup>er</sup> tour, l'objectif fixé était que chaque médecin ait au moins 7% de ses patients sous warfarine. Cet objectif n'a pas été atteint : en moyenne, chaque médecin ayant 5,5% de ses patients sous warfarine. 30% des médecins seulement (39 médecins) ont atteint cet objectif de 7% de ses patients au moins sous warfarine. 85% des médecins (110 médecins) ont moins de 10% de leurs patients sous warfarine. Toutefois, 1 médecin a plus de 90% de ses patients sous warfarine.

Au second tour, la fluindione reste prescrite à 81% des patients de l'audit, 10% des patients sont traités par acénocoumarol et 9% par warfarine. En moyenne, chaque médecin a 9% de ses patients sous warfarine. 49% des médecins (19 médecins) sont dans les objectifs fixés. 72% des médecins ont moins de 10% de leurs patients sous warfarine ; 1 médecin a plus de 90% de ses patients sous warfarine.

A l'issue du 1<sup>er</sup> tour, les médecins qui ont participé aux 2 tours sont les plus performants : ils ont significativement plus de patients sous warfarine que ceux qui n'ont participé qu'au 1<sup>er</sup> tour (9% contre 4%). Toutefois, il n'existe pas de progression de ces médecins entre les 2 tours puisque le taux de patients sous warfarine reste à 9% au second tour.

Cette inertie peut être expliquée par une appréhension des médecins à l'idée remplacer, chez des patients ne posant pas de problème d'équilibre thérapeutique, de l'acénocoumarol ou de la fluindione par de la warfarine (par crainte de causer un accident hémorragique ou thrombotique).

On peut toutefois s'interroger sur la faible prescription de la warfarine. En effet, il s'agit de l'AVK qui a fait l'objet de tous les plus grands essais internationaux. La plupart des essais cliniques contrôlés ont été réalisés avec la warfarine. Il s'agit du seul AVK disponible dans les pays anglo-saxons et l'AVK de référence au niveau international<sup>80</sup>. Par ailleurs, la warfarine, se présente sous forme de deux dosages : des comprimés roses sécables à 2 mg et des comprimés blancs sécables à 5 mg. L'existence de ces 2 formes confère une facilité d'adaptation des doses notamment pour les patients sensibles qui ont besoin d'une adaptation posologique fine<sup>80</sup>. Enfin, la warfarine fait partie du groupe des coumariniques qui, à la différence du groupe des indanediones, n'induit pas d'effet indésirable spécifique notamment immuno-allergiques<sup>7</sup>.

## **6. Connaissance de l'INR cible :**

Au 1<sup>er</sup> tour d'audit, chaque médecin a en moyenne 80% des ces patients qui connaissent l'INR cible en rapport avec l'indication de mise sous AVK avec une dispersion allant de 15% à 100%. L'objectif fixé avant le 1<sup>er</sup> tour est donc atteint.

Ces résultats sont nettement meilleurs que ceux obtenus lors de l'étude de l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV) en 2003 où seulement 33,7% des patients connaissaient leur INR cible<sup>70</sup>. Toutefois, le mode de recueil des patients n'était pas le même. Concernant l'AFCRPV, il s'agissait d'un questionnaire destiné aux malades présentant une ordonnance comportant un AVK dans des pharmacies d'officine tirées au sort<sup>70</sup>.

Les participants à l'audit constituent un échantillon de médecins particuliers souvent motivés par le sujet et qui par conséquent ont pris part à l'éducation de leurs patients sous AVK donc à la connaissance de leur INR cible.

La comparaison des médecins qui ont participé à la fois au 1<sup>er</sup> tour et au second tour ne retrouve pas d'augmentation significative du taux de patient connaissant leur INR cible entre les 2 tours : 80% au 1<sup>er</sup> tour contre 82% au 2<sup>ème</sup> tour (Test du Chi 2 non significatif). Ceci est expliqué par les très bons résultats du 1<sup>er</sup> tour qui laissaient peu de marge de progression.

## **7. Rythme de surveillance de l'INR :**

Les médecins participants à l'audit assurent un suivi biologique régulier par un dosage de l'INR de leurs patients sous AVK. Ainsi, au 1<sup>er</sup> tour, chaque médecin a en moyenne 96,5% de ses patients qui ont eu un contrôle de l'INR datant de moins d'un mois. L'objectif retenu avant le 1<sup>er</sup> tour n'a toutefois pas été atteint (que chaque médecin ait 100% de ces patients ayant bénéficié d'un contrôle INR de moins d'un mois).

Au second tour, chaque médecin a en moyenne 95% de ses patients qui ont un INR datant de moins d'un mois. La comparaison des seuls médecins qui ont participé aux 2 tours de l'audit ne retrouve pas d'évolution significative entre les 2 tours du pourcentage de patient avec un contrôle INR de moins d'un mois : 97% au 1<sup>er</sup> tour contre 95% au second tour (Test du Chi<sup>2</sup> non significatif). Toutefois, la marge de progression entre les 2 tours était faible au vu des bons résultats du 1<sup>er</sup> tour.

## 8. Utilisation du carnet de suivi

Au 1<sup>er</sup> tour de l'audit, chaque médecin a en moyenne 43% de ses patients participant à l'audit avec un carnet de suivi à jour. Ce taux est loin des objectifs fixés avant le 1<sup>er</sup> tour : que chaque médecin ait au moins 80% de ses patients avec un carnet de suivi à jour

Le trop faible taux d'utilisation du carnet d'information et de suivi est en parti expliqué par sa mauvaise diffusion ; les médecins ne savent pas toujours où se le procurer. Afin de les sensibiliser sur ce point, les résultats du premier tour de l'audit ont été envoyés aux participants avec, en annexe, les coordonnées de la société française de cardiologie (adresse, numéro de fax et mail) chez qui ces carnets sont disponibles gratuitement.

Au second tour de l'audit, le taux de patients avec un carnet de suivi à jour a sensiblement augmenté puisqu'il s'élève à 62% (contre 43% au 1<sup>er</sup> tour) ; il n'atteint toutefois pas les objectifs fixés.

Si on s'intéresse aux 39 médecins qui ont participé à la fois au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> tour de l'audit, on retrouve une progression significative de l'utilisation du carnet de suivi entre les 2 tours : 40,5% des patients possèdent un carnet à jour au 1<sup>er</sup> tour, ils sont 62% à en posséder un au second tour (Test du Khi2 :  $p < 0,0001$ ).

Les recommandations du GLAM en vue du 2<sup>ème</sup> tour ont permis d'une part en sensibilisant les médecins sur l'importance de l'utilisation du carnet et d'autre part en fournissant les adresses où se les procurer, d'augmenter sensiblement leur utilisation.

Le groupe des 39 médecins qui a participé aux 2 tours d'audit n'était pas plus performant, à l'issue du 1<sup>er</sup> tour, sur ce critère, que le groupe des 92 médecins qui n'a participé qu'au 1<sup>er</sup> tour : la progression entre les 2 tours du nombre de patients avec un carnet à jour n'est donc le fait de certains médecins plus motivés que d'autres par le sujet.

Toutefois au moment où le 2<sup>ème</sup> tour a été lancé, en janvier 2009, une nouvelle campagne nationale d'information avait été mise en place par l'AFSSAPS sur le bon usage des AVK. Elle mettait à nouveau l'accent sur l'utilisation du carnet « d'information et de suivi » en le réactualisant. Son utilisation était désormais recommandée dans l'AMM des spécialités AVK<sup>62</sup>. Cette campagne a donc pu également influencer favorablement les médecins sur l'utilisation du carnet de suivi.

Les recommandations à l'issue du 1<sup>er</sup> tour ne semblent donc pas être le seul facteur de progression des médecins participants.

## **9. Vitamine K à disposition :**

Au 1<sup>er</sup> tour, chaque médecin a en moyenne 7% de ses patients avec de la vitamine K à leur disposition en cas de surdosage. Ce taux est faible mais peu étonnant dans la mesure où il ne s'agit pas d'une recommandation émanant de l'AFSSAPS et que par conséquent les médecins ne sont pas censés l'avoir intégrée. Ainsi les objectifs fixés au début du 1<sup>er</sup> tour (que chaque médecin ait 100% de ses patients en possession de vitamine K) n'ont pas été atteints.

L'impact des recommandations en vue du 2<sup>ème</sup> tour a été important. La comparaison, entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> tour, des 39 médecins qui ont participé aux 2 tours d'audit, retrouve une progression significative du pourcentage de patients en possession de vitamine K (10% des patients possédaient de la vitamine K au 1<sup>er</sup> tour contre 45% des patients au second tour) ; mais les médecins n'avaient pas connaissance de ce critère avant le 1<sup>er</sup> tour ce qui explique la large progression entre les 2 tours.

De plus, les 39 médecins qui ont participé aux 2 tours sont plus performants sur ce critère, à l'issue du 1<sup>er</sup> tour que les 92 médecins qui n'ont participé qu'au 1<sup>er</sup> tour. La progression du nombre de patient en possession de vitamine K entre les 2 tours est donc aussi le fait de certains médecins plus motivés par le sujet.

## **10. Numéro de téléphone à jour dans le dossier du patient :**

Chaque médecin a en moyenne 96% de ses patients dont le numéro de téléphone à jour qui figure dans le dossier médical. Les objectifs fixés avant le 1<sup>er</sup> tour : chaque médecin ayant 95% de leur patients avec un numéro de téléphone à jour, sont donc atteints dès le 1<sup>er</sup> tour.

Au 2<sup>ème</sup> tour, ces bons résultats sont confirmés : 98% des patients ont un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical de leur patient. 100% des médecins ont

plus de 80% de leurs patients avec un numéro de téléphone à jour dans le dossier médical.

La comparaison des 39 médecins ayant participé aux 2 tours d'audit ne retrouve pas de progression significative entre les 2 tours : 96% des patients avec un numéro de téléphone de leurs patients à jour au 1<sup>er</sup> tour contre 98% au second tour (Test du Khi2 :  $p < 0,06$ ) ; la marge de progression entre les 2 tours était faible.

Les dossiers médicaux des médecins participant à l'audit permettent donc de joindre rapidement leurs patients en cas de surdosage ou d'adaptation posologique du traitement AVK. Ces bons résultats sont peut-être amplifiés par les caractéristiques des médecins participants à l'audit, souvent motivés par le sujet et donc plus soucieux de la sécurité de prescription des AVK

## V. Conclusion

Evaluer la qualité de prise en charge des patients sous AVK offre de nombreuses possibilités. L'élaboration de cet audit s'est faite en choisissant des critères permettant une vision précise mais bien sûr non exhaustive du suivi des ces patients. L'audit « traitement par AVK : sécurité de la prescription » s'est tout d'abord heurté à une faible participation des médecins. Cette difficulté de mobilisation est très fréquente lors de la réalisation d'un audit ; le manque de temps est la raison principalement invoquée par les médecins.

Les résultats du 1<sup>er</sup> tour de l'audit confirment tout d'abord certaines données nationales : les AVK constituent une classe thérapeutique essentiellement prescrite chez le sujet âgé (les 70-79 ans sont la classe d'âge la plus représentée), la warfarine est la spécialité AVK de loin la moins prescrite alors qu'elle est la mieux évaluée ; enfin, le carnet d'information et de suivi des patients sous AVK est sous utilisé.

Cependant, ce 1<sup>er</sup> tour d'audit met en évidence un suivi de qualité des patients sous AVK : le suivi biologique au moins mensuel par dosage de l'INR est le plus souvent réalisé et les dossiers médicaux des médecins sont bien enseignés quant au numéro de téléphone de leur patient sous AVK.

Les pistes d'améliorations proposées par le GLAM à l'issue du 1<sup>er</sup> tour ont eu un impact important au 2<sup>ème</sup> tour. Ainsi, la comparaison des médecins qui ont participé

aux 2 tours d'audit met en évidence une augmentation significative du nombre de patients ayant un carnet de suivi à jour entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> tour (40,5% des patients au 1<sup>er</sup> tour contre 62% au second tour) et du nombre de patients en possession de vitamine K pour faire face à un surdosage (10% des patients au 1<sup>er</sup> tour contre 45% au 2<sup>ème</sup> tour). Il existe une augmentation significative entre les deux tours du nombre de patients respectant l'ensemble des critères de qualité de prise en charge : connaissance de l'INR cible, dernier INR datant de moins d'un mois, carnet de suivi à jour, numéro de téléphone du patient dans le dossier médical du médecin, patient en possession de vitamine K (4% des patients au 1<sup>er</sup> tour contre 23% au second tour). La comparaison des 2 tours fait toutefois état d'une réticence des médecins quant au changement de molécule AVK : la prescription de warfarine reste minoritaire, sans progression entre les 2 tours.

L'analyse des résultats du 2<sup>ème</sup> tour révèle que trop de patients sont exposés au risque hémorragique des AVK sans justification. Ainsi, chez les patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique, le traitement est trop souvent prolongé sans justification (31% des patients). Chez les patients sous AVK pour fibrillation atriale, l'indication n'est pas justifiée en colonne « commentaires » de la grille d'audit pour 14% d'entre eux.

La réalisation d'un 3<sup>ème</sup> tour d'audit, ciblant ces indications, est donc pleinement justifiée après avoir sensibilisé les médecins sur les indications précises de mise sous AVK.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K. Avril 2009. Site Internet [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) consulté le 2 mai 2009.
2. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Lettre du 8 janvier 2001: 2 pages et Mise au point sur les AVK : 2 pages.
4. Goodman and Gilman. Les Bases pharmacologiques de l'utilisation des Médicaments. 9<sup>e</sup> Ed. p.1333
5. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-233S.
6. Sadler JE. Medicine: K is for coagulation. Nature. 2004;427:493.
7. Agence française de sécurité sanitaire de produit de santé (AFSSAPS). Antivitamine K-Fiche de transparence. Paris ; janvier 2001.
8. Prescrire Rédaction. Mieux utiliser les anticoagulants oraux. Rev Prescrire.1996 sept;165:619-626.
9. Schved JF, De Moerloose P, Jude B, Toulon P. Utilisation des AVK en pratique médicale courante. SVT. 2000;n° spécial 12:26-39.
10. Léger P. Antivitamines K: utilisation clinique. Feuillet de biologie. 2001;240:15-16.
11. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. Arch Mal Cœur Vaiss. 1997;90:1289-305.
12. HAS. Guide médecin sur la fibrillation auriculaire. mai 2007; disponible sur le site internet [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr) consulté le 15 mai 2007.
13. Société Française de Documentation et de Recherche en médecine générale. Fibrillation auriculaire : quels patients anticoaguler. Bibliomed. 2009 avril;344.
14. Ansell J, Hirsch J, Hyleck E et al. Pharmacology and management of the vitamine K antagonists. ACCP Guidelines 8<sup>th</sup> edition. Chest 2008;133:160-198.
15. Fuster V et Coll. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation. 2006 Aug 15;114:257-354.
16. ACC/AHA. Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation. 2006.
17. Hirsh J et Coll. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003 May 7;41:1633-52.
18. Cannegieter Sc et coll. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
19. Management of patients after valvular heart surgery. Guidelines of European Cardiology Society. Kadiol Pol. 2006;64:282-94.
20. Coumadine in dictionnaire Vidal. Vidal Issy les Moulineaux. 2006;456-459.
21. Prescrire Rédaction. Prévention primaire des embolies pulmonaires Rev Prescrire. 2002;22:516-521.
22. Hirsh J, Lee A. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. Blood. 2002;99:3102-3110.



23. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1982 Dec 30;307(27):1976-81.
24. Hutten BA et al. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD001367.Review
25. Ost D et al. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA*. 2005 Aug 10;294(6):706-15.
26. Pinede L et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001 May 22;103(20):2453-60.
27. Prescrire Rédaction. Prévention des récurrences thrombo-embolique: 3 mois d'antivitamine K. *Rev Prescrire* 2009;29(304):132.
28. Ferreti G, Bria E, Giannarelli D et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulant? *Chest*. 2006;130:1808-16.
29. Ferrari E. Durée du traitement anti-vitamines K dans la maladie thrombo-embolique veineuse. Le point de vue du clinicien. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2002;14:26-31.
30. Prescrire Rédaction. Les antithrombotiques après infarctus du myocarde. *Rev Prescrire*. 2003 oct;243:693-7.
31. Prescrire rédaction. Choisir un anticoagulant pendant la grossesse. *Rev Prescrire*. 2001;218:452-4.
32. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. AVK. texte utilisé pour la rédaction des AMM. Site Internet : <http://www.agmed.sante.fr>
33. Chan WS et al. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):191-196.
34. Ginsberg JS and Hirsch J. Use of antithrombotics agents during pregnancy. *Chest*.1998;114(5 suppl)524-530.
35. Prescrire rédaction. A propos du traitement par les antivitamine K au cours de l'allaitement. *Rev Prescrire*. 2000;205:316-317.
36. Dorosz Ph. Guide pratique des médicaments. 26<sup>ème</sup> édition : 844-5.
37. Prescrire Rédaction. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses Comprendre et Décider. *Rev Prescrire*. Le guide 2007;278 (suppl.):60-61.
38. Supplément interactions médicamenteuses du dictionnaire Vidal 2009. Vidal Issy-les –Moulineaux 2009.
39. Warfarin. In Martindale The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press, London. Site internet [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com).
40. Levine MN, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2004;126(suppl):287S–310S.
41. Fédération Italienne des Cliniques d'Anticoagulants. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1998;10:291-313 et 360-373.
42. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87:144-152.

43. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91-99.
44. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999;159:457-460.
45. Léveque H. Risques hémorragiques sous antivitamines K au cours de la maladie thromboembolique veineuse. *Journal des maladies vasculaires.* 2002;27:129-136.
46. Comp PC. Coumarin-induced skin necrosis: incidence, mechanisms, management and avoidance. *Drug Safety.* 1993;8:128-35.
47. Smith AG. Drug-induced disorders of hair and nails. *Adverse Drug React Bull.* 1995;173:655-8.
48. Zimbelman J, et al. Unusual complications of warfarin therapy: skin necrosis and priapism. *J Pediatr.* 2000;137:266-8.
49. Adler E, et al. Cholestatic hepatic injury related to warfarin exposure. *Arch Intern Med.* 1986;146:1837-9.
50. Caraballo PJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 1999;159:1750-6.
51. Jamal SA, et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. *Ann Intern Med.* 1998;128:829-32.
52. Prescrire Rédaction. Pour mieux surveiller un traitement anticoagulant par les antivitamines K. *Rev Prescrire.* Avril 1987;65:240.
53. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations professionnelles du 3 mars 2008. Site Internet : [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)
54. Prescrire rédaction. Antivitamine K et extraction dentaire. *Rev Prescrire.* septembre 2004;253:615-617.
55. Haute Autorité de Santé. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. *Les matinées de la Presse.* Septembre 2008.
56. Prescrire rédaction. Effets indésirables médicamenteux : les résultats édifiants d'une enquête nationale dans les hôpitaux publics français. *Revue prescrire.* Mai 1998;184:373-375.
57. Regional Centers of Pharmacovigilance. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Thérapie.* 1999 Jan-Feb;54(1):21-7.
58. Prescrire Rédaction. Hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux en France. *Rev Prescrire* 2009;29(308):434-35.
59. Afssaps. Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement par AVK. janvier 2004.
60. Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. *BMJ.* 2000;320:1036.
61. Michel P et al. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes et Résultats.* 2005;(398):1-15.
62. Afssaps. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. Septembre 2008.
63. Léger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulant. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2003;15:288-290.

64. Drouet L. On n'est jamais aussi bien servi que par soi-même. *Sang Thromb Vaiss.* 2007;19:130-131.
65. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Selfmonitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:404-11.
66. HAS "Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamine K" octobre 2008.
67. Gadisseur AP et Al. Patient self management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J thromb Haemost.* 2004;2:584-91.
68. Haute Autorité de Santé. La HAS évalue les dispositifs d'automesure dans la surveillance de la coagulation du sang. Communiqué de presse du 9 Avril 2009.
69. L'évaluation des pratiques professionnelles en médecine ambulatoire. ANAES L'audit médical. Mars 1993.
70. Enquête réalisée dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par antivitamine K par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. *Afssaps.* janvier 2004.
71. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep veinous thrombosis in the elderly. *Arch Int Med.* 1994;154:861-6.
72. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence of atrial fibrillation and association of atrial fibrillation with prior and new thromboembolic stroke in older patients. *J Am Geriatr soc.* 1996;44:521-3.
73. Torn M, Bollen WL, Van der Meer FJ et al Risks of anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med.* 2005 Jul 11;165(13):1527-32.
74. Penning van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR et al. Characteristics of anticoagulation therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:569-74.
75. Sadigh S , Reimers A, Anderson R. Falls and fall-related injuries among the elderly : a survey of residential-care facilities in a swedish municipality. *J Community Health.* 2004 Apr;29(2):129-40.
76. Karni A, Holtzman R. Bass Traumatic head injury in the coagulated elderly patient : a lethal combination. *Am Surg.* 2001 Nov;67(11):1098-100.
77. German PS, Klein L. Knowledge of and compliance with drug regimens in the elderly. *Journal of The American Geriatrics Society.* 1982;30:568-571.
78. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations HAS. Avril 2007.
79. Henderson MC, Whire RH. Anticoagulation in the elderly. *Curr Opin Pulm Med.* 2001 Sep;7(5):365-70.
80. Drouet L, Fiessinger JN, Boneu B, et al. Mobilisation pour les anti-vitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2000;12:347-9.
81. Léger L, Allenet B, Pichot O et al. Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc* 2004 Jul;29(3):152-8.
82. Th. Hameury. Traitement par anti-vitamine K : étude de l'assurance maladie en Haute Normandie. 2005.

83. Lecroart I, Sencey M, Dupouy C et al. Traitement anticoagulant au long cours par anti-vitamine K ; qualité de prise en charge et suivi biologique en Aquitaine. Rev Prat Med Gen. 2005;19:235-8.
84. Gras-Champel V, Pannier M, Tellier V, et al. Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral: analyse de 38 observations. Thérapie. 2002;57(3):297-301.
85. Groupe Lorrain d'Audit Médical. Site Internet :[www.glam-sante.org](http://www.glam-sante.org)
86. Institut National du Cancer. Recommandations pour la Pratique Clinique : Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter. Septembre 2008. Site internet [www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr). consulté le 06/09/2009.

# ANNEXES

Carte à découper et à insérer dans votre portefeuille

Ce carnet a été réalisé sous la coordination de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Cette opération de prévention est réalisée en partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques

**Bristol-Myers-Squibb**  
3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison Cedex  
Tél : 08 10 41 05 00 (N° Azur)

**Novartis Pharma SAS**  
2 et 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil-Malmaison  
Tél : 01 55 47 60 00

**Procter & Gamble Pharmaceuticals France**  
163-165, quai Aulagnier, 92600 Asnières-sur-Seine  
Tél : 0 820 20 06 36

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

Je prends un traitement  
anticoagulant par AVK

Carnet d'information  
et de suivi du traitement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Tel : .....

Nom et coordonnées de votre médecin traitant : .....

.....

.....

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

.....

➤ Nom de l'AVK prescrit : .....

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

➤ Indication thérapeutique : .....

.....

➤ Durée prévisible du traitement : .....

.....

Votre INR cible est de : .....

Il peut varier de : ..... à .....

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

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

**Ce carnet est destiné à :**

- rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),
- répondre à des questions pratiques :
  - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
  - comment le prendre,
  - quels sont les risques,
  - les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
  - ce que vous ne devez pas faire.

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

## MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

### Qu'est-ce qu'un traitement par AVK et pourquoi vous a-t-il été prescrit ?

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement ANTICOAGULANT : Il « fluidifie » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

### Comment surveiller votre traitement par AVK ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- ☒ en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- ☒ en cas d'apparition de saignement, même minime,
- ☒ en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

2

Vous et votre médecin avez en commun l'objectif de votre traitement.

3

## COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

### ☒ La ou les prises doivent être effectuées chaque jour à la même heure.

Si le médicament AVK est pris en une seule fois par jour, ce sera de préférence le soir. Dans le cas de plusieurs prises dans la journée, suivez les instructions notées par le médecin sur l'ordonnance.

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

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

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

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

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

## QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

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

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

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

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

### Cas particulier : la grossesse

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

4

Vous et votre médecin avez en commun l'objectif de votre traitement.

5









**GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL**  
 1A, Place du Marché 57220 Boulay - 03 87 57 33 66  
**S'évaluer pour évoluer**  
<http://www.glam-sante.org>

Audit du GLAM, proposé aux adhérents de LORFOR MEC- EPP, organisme agréé par la HAS  
 Médecins concernés : médecins généralistes

**TRAITEMENT PAR AVK: SECURITE DE LA PRESCRIPTION**

*Qui inclure ? Tout patient vu en consultation, sous AVK depuis au moins 1 mois et ayant déjà consulté au moins 1 fois depuis l'instauration du traitement*

*Comment inclure ? Complétez le tableau lors de chaque consultation d'un patient sous AVK  
 La présence du patient est nécessaire lors du remplissage de la grille*



Code médecin: 2 Code médecin: 1

PARTIE A CONSERVER			PARTIE B ADRESSER AU DR M. QUATPAUL WILTZER 57000 METZ															
Nom Prénom	N°	Age	Quel est le code correspondant à l'indication du traitement ? (*)	Depuis combien de temps le patient est-il sous AVK ?	Quelle est la molécule utilisée ?	Quel est l'INR cible ?		Le patient connaît-il son INR cible ?		Quel est le délai écoulé depuis le dernier INR ?	Le patient a-t-il un carnet de suivi à jour ?		Le patient a-t-il de la vitamine K à sa disposition ?		Le numéro de téléphone du patient figure-t-il dans le dossier médical et est-il confirmé par le patient ?		Commentaires (difficultés rencontrées...)	
						2-3	3-4,5	OUI	NON		OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON		
Dupont François	Ex	33 ans	5	2 mois	Préviscan	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	15 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Le carnet est légitimement coté par le patient



# GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 66

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>



Le GLAM est la structure projet de LORFORMEC-EPP, organisme agréé par la HAS

## TRAITEMENT PAR AVK : SECURITE DE LA PRESCRIPTION ARGUMENTAIRE

### Qu'est ce qu'un audit médical ? [1]

L'audit médical est une méthode d'évaluation qui permet, à l'aide de critères déterminés, de **comparer la pratique du médecin à des références** admises, pour **améliorer la qualité des soins** délivrés aux patients.

Il s'agit d'une **démarche volontaire** qui respecte l'anonymat des participants et le secret médical.

Deux étapes se succèdent :

- **La préparation** : un groupe de médecins choisit un thème de travail (le traitement par antivitamine K dans ce cas), recherche l'existence de références auxquelles il adhère. Il conçoit le protocole de recueil de données.

- **La réalisation** : Le recueil de données est effectué par les médecins qui le souhaitent, appartenant ou non au groupe de préparation. L'analyse de ce premier recueil permet d'apporter une réponse à la question que posait le travail d'évaluation : **la pratique est-elle en accord avec le référentiel ?**

Sinon, quel est l'écart entre les données recueillies et l'objectif souhaité ?

Si le niveau souhaité n'est pas atteint, les membres du groupe vont tenter d'analyser les raisons de cet écart, puis de déterminer le type d'action à mener pour modifier les pratiques.

Une nouvelle enquête de pratique est réalisée après un certain délai, afin de vérifier la progression des participants.

### Justification de l'audit :

En France, le nombre de patients sous antagoniste de la vitamine K est estimé à 600 000 ; soit 1% de la population.

En 1998, une étude menée par les centres régionaux de pharmacovigilance a montré que les AVK représentent la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie. 18 000 patients par an sont ainsi hospitalisés en raison d'un effet indésirable, principalement hémorragique, lié aux AVK. [3]

D'après une autre étude, en France, 1500 patients par an présentent une hémorragie du système nerveux central en rapport avec un traitement AVK. [4]

Enfin, on déplore chaque année 4000 à 5000 décès liés à un traitement anticoagulant oral.

En 2005, la première étude française d'envergure sur les effets indésirables graves liés aux soins (Eneis) a révélé qu'un tiers de ceux-ci sont imputables aux anticoagulants. Toutefois, dans la moitié des cas, ces effets indésirables ont paru évitables puisqu'ils étaient liés à un traitement inadapté. [5]

La lutte contre les accidents iatrogènes générés par les antagonistes de la vitamine K constitue donc un véritable problème de santé publique en France.

Ceci a mené l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) à publier en 2001 une fiche de transparence qui a servi de référentiel à la conception de ce travail.

Cet audit a pour but d'améliorer la prise en charge des patients sous AVK en déterminant si la sécurité de prescription des anticoagulants oraux est bien assurée.

Celle-ci passe par :

- **le respect des indications des AVK** (en terme de pathologie à traiter, de durée de traitement et de degré d'anticoagulation) en se basant sur les recommandations de l'AFSSAPS. [2]
- **le choix de la molécule** : la warfarine étant l'anticoagulant oral le plus utilisé dans les pays anglo-saxons, le plus étudié et par conséquent le mieux évalué [6]
- **le suivi biologique** régulier par l'INR (l'AFSSAPS recommande un dosage mensuel en phase d'équilibre du traitement) [2]
- **l'éducation du patient** sous antagoniste de la vitamine K aidée par la diffusion et la mise à jour régulière pour chaque patient sous anticoagulant oral d'un **cahier d'information et de suivi** édité par l'AFSSAPS. [2]



# GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 66

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>



**Le GLAM est la structure projet de LORFORMEC-EPP, organisme agréé par la HAS**

- la possession par le patient de vitamine K afin de pouvoir, sur prescription médicale, réduire le plus rapidement possible le risque hémorragique en cas de surdosage en AVK (Cf. tableau ci-dessous)
- La nécessité de pouvoir prendre contact rapidement avec le patient en cas de problème lié à son traitement, par la présence des coordonnées téléphoniques à jour, des patients sous AVK, dans le dossier médical.

Conduite pratique en cas d'INR trop élevé et (ou) de complication hémorragique : [2]

Circonstances	Conduite à tenir
INR <5, pas de saignement, pas d'intervention chirurgicale prévue	Supprimer la prochaine prise puis réduire les doses ultérieures
INR entre 5 et 9, pas de saignement ou minime	Arrêter les prises, prescrire 1 à 2 mg de Vitamine K1 per os, INR quotidien, reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR revient dans la zone thérapeutique
INR >9, pas de saignement, bonne compréhension des consignes	3 à 5 mg de vitamine K1 per os (ou 1 à 1,5 mg IV en perfusion lente), INR 6 heures après (renouveler vitamine K1 si l'INR n'a pas suffisamment diminué), reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR revient dans la zone thérapeutique
INR >9, hémorragie même minime, ou doute sur la capacité à suivre les consignes	idem + hospitalisation
Saignement majeur, ou INR très élevé	Hospitalisation, vitamine K1 10 mg en IV lent, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures selon le degré d'urgence, et PPSB (Kaskadil®) et (ou) si besoin, perfusions de plasma frais congelé (PFC).  Après traitement par de fortes doses de vitamine K1, un délai sera observé avant le retour à l'efficacité des AVK. Dans ce cas, il faudra utiliser de l'héparine en attendant que les AVK soient efficaces, et surtout éviter de trop augmenter la posologie de ces derniers.

## Bibliographie :

[1] L'évaluation des pratiques professionnelles en médecine ambulatoire - ANAES L'audit médical, Mars 1993.

[2] AFSSAPS. Dossier AVK Janvier 2001 disponible sur le site Internet : <http://www.agmed.sante.fr>.

[3] Le bon usage des traitements anticoagulants par antivitamine K. Lettre aux prescripteurs. AFSSAPS. Janvier 2004.

[4] AFSSAPS « Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement par AVK » janvier 2004

[5] Castot A et Michel P « ENEIS Résultats de l'enquête nationale - risques liés aux produits de santé » Présentation du 10 mai 2005.

[6] Prescrire Rédaction. Mieux utiliser les anticoagulants oraux. La revue Prescrire 1996 ; 165 :619-626

**Remerciements :** au Pr. Lecompte (CHU Nancy) qui a bien voulu valider le présent argumentaire

**Annexe 3 : Argumentaire de l'audit « traitement par AVK : sécurité de la prescription »**



# GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 66

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>



**Le GLAM est la structure projet de LORFORMEC-EPP, organisme agréé par la HAS**

Metz le 24/11/2008

**Objet : résultat du 1<sup>er</sup> tour de l'audit: « Le traitement par AVK : sécurité de la prescription »**

## **Audit validant pour les adhérents de LORFORMEC-EPP (ammppu57, amppu54, ammfc55, amvppu88)**

Cher confrère,

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail d'auto-évaluation en participant à cet audit. Nous vous faisons parvenir les résultats du premier tour qui vous permettront de comparer vos pratiques à celles de vos confrères. Vous trouverez en annexe un tableau émanant des dernières recommandations de la HAS (Avril 2008) indiquant la conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique en AVK. 131 grilles exploitables ont été reçues et 1564 patients ont été inclus.

Il ressort de l'analyse de ce premier tour :

- une trop faible utilisation du carnet de suivi puisque 43% des patients sous AVK ont un carnet de suivi à jour
- une durée de traitement paraissant excessive notamment chez les patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique (66% ont une durée de traitement dépassant 6 mois)
- une trop faible utilisation de la warfarine (5% des prescriptions). Ceci est comparable aux données nationales. Toutefois la warfarine est la molécule la plus utilisée au monde, la plus étudiée, la mieux évaluée et mériterait d'occuper une place plus importante.
- une trop faible prescription de vitamine K (seulement 7% des patients en ont à disposition)

Afin d'améliorer nos pratiques, nous vous proposons les pistes d'amélioration suivantes :

1. Une consultation spécifique d'éducation thérapeutique, pour chaque patient chez qui un traitement AVK doit être instauré

Cette consultation doit informer le patient sur :

- le but et la durée prévisible du traitement
- les principes d'équilibre du traitement
- l'INR cible
- les risques hémorragiques et thrombotiques
- les signes de surdosage
- les interactions médicamenteuses et la dangerosité de l'automédication
- le rôle de l'alimentation

2. La systématisation de l'utilisation du « carnet d'information et de suivi » de l'AFSSAPS.

Ces carnets sont disponibles auprès de la fédération française de cardiologie (Cf. adresse en annexe)

3. Lors de chaque consultation d'un patient sous AVK, se poser la question : « Le traitement AVK est-il encore justifié ? ». Sinon, l'arrêter.

Et vérifier régulièrement les coordonnées du patient (adresse, téléphone)

4. S'assurer que chaque patient sous AVK dispose de vitamine K afin de faire face au plus vite à un surdosage.

Cette liste n'est pas exhaustive et s'enrichira des expériences de chacun.

Vous êtes invités à participer au second tour de cet audit qui débutera en début d'année prochaine.

Avec nos salutations confraternelles.

F POIROT  
Thésard

J BIRGE  
Président du GLAM



# GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 66

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>

Le GLAM est la structure projet de LORFORMEC-EPP, organisme agréé par la HAS



## SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE :

- Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet
- Privilégier l'hospitalisation s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité)

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

- Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites

Prise en charge des surdosages asymptomatiques en antivitamines K. Synthèse des recommandations professionnelles. HAS. Avril 2008

### Fédération Française de Cardiologie (FFC)

5, rue des Colonnes du Trône,

75012 PARIS

Fax : 01 43 87 98 12

Mail : [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)

Adresse de la fédération française de cardiologie où l'on peut se procurer le carnet d'information et de suivi des patients sous AVK édité par l'AFSSAPS

**Annexe 4 : Les résultats du 1<sup>er</sup> tour et les recommandations du GLAM en vue du 2<sup>ème</sup> tour**



# GROUPE LORRAIN D'AUDIT MEDICAL

1A place du marché 57220 Boulay – 03 87 57 33 66

*S'évaluer pour évoluer*

<http://www.glam-sante.org>



Le GLAM est la structure projet de LORFORMEP, organisme agréé par la HAS

Metz, le 12 janvier 2009

Objet : 2<sup>ème</sup> tour de l'audit « traitement par AVK ; sécurité de la prescription »

## Audit validant pour les adhérents de LORFORMEP (ammppu57, amppu54, ammfc55, amvppu88)

Cher confrère,

Vous faites partie des 131 médecins généralistes lorrains ayant participé au premier tour de l'audit « traitement par AVK ; sécurité de la prescription » et nous vous en remercions. Nous vous avons fait parvenir fin novembre vos résultats personnels accompagnés des recommandations du GLAM en vue du 2<sup>ème</sup> tour. Nous vous invitons maintenant à participer au second tour.

Les critères d'inclusions restent inchangés :

### Qui inclure ?

Tous les patients vus en consultation, sous traitement AVK depuis au moins un mois et ayant déjà consulté au moins une fois depuis l'instauration du traitement.

### Comment inclure ?

Il vous suffit de compléter la grille ci-jointe au fur et à mesure que vous êtes amené à voir en consultation des patients sous AVK. Cette grille doit être remplie en présence du patient.

La grille est identique à celle du premier tour. Toutefois, nous attirons votre attention sur 2 points :

1. Pour les patients qui présentent une fibrillation auriculaire, les recommandations de l'Afssaps (2001) ont été actualisées par un guide ALD de la HAS (juillet 2007) qui modifie les indications de mise sous AVK notamment concernant l'âge de prise en charge (Cf. Annexe). Ainsi, pour un patient porteur d'une FA isolée (sans autre facteur de risque associé) l'âge à partir duquel un traitement AVK se justifie passe de 65 ans (Afssaps) à 75 ans (Guide ALD).

C'est le guide ALD qui constitue désormais le référentiel pour le 2<sup>ème</sup> tour d'audit.

Ainsi, nous vous demandons, pour les patients sous AVK pour FA (code 1) et âgés de moins de 75 ans, de préciser dans la colonne « Commentaires » le(s) autre(s) facteur(s) de risque(s) thrombo-embolique(s) justifiant le traitement AVK (Cf. exemple de la grille d'audit)

2. Chez les patients sous AVK pour thrombose veineuse profonde (code 5) et/ou pour embolie pulmonaire (code 6) depuis plus de 6 mois, il vous est demandé d'en préciser la raison dans la colonne « Commentaires »

Vous adresserez ensuite la partie destinée au recueil des données à l'adresse indiquée sur la grille même si celle-ci n'est pas entièrement complétée.

Nous vous rappelons que cet audit fait l'objet d'une thèse en médecine générale et qu'en y participant, vous acceptez que les données agrégées et anonymisées puissent faire l'objet d'une publication.

En souhaitant un bon accueil de votre part de cette démarche d'autoévaluation, nous vous adressons nos salutations confraternelles.

Frédéric Poirot  
Thésard

Dr J. Birgé  
Président du GLAM

Annexe 5 : lettre d'invitation à participer au 2<sup>ème</sup> tour de l'audit

VU

NANCY, le 31 août 2009  
Le Président de Thèse

NANCY, le 01 septembre 2009  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Th. LECOMPTE

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 7 septembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1  
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON



---

## RESUMÉ

En 2007, 131 médecins généralistes lorrains répartis sur les 4 départements ont participé au 1<sup>er</sup> tour d'un audit élaboré par le Groupe Lorrain d'Audit Médical (GLAM) et portant sur la sécurité de prescription des AVK. Cette étude a permis de montrer que, si certains critères de sécurité entourant la prescription des AVK sont le plus souvent respectés : connaissance par le patient de l'INR cible, suivi biologique régulier par dosage de l'INR, numéro de téléphone du patient à jour dans le dossier médical du médecin ; d'autres critères comme la possession d'un carnet de suivi à jour, la mise à la disposition du patient de vitamine K ou encore l'utilisation de la molécule AVK la mieux évaluée restent encore perfectibles.

Le GLAM a formulé des pistes d'amélioration à l'issue du 1<sup>er</sup> tour visant à améliorer les pratiques médicales : dédier une consultation spécifique d'éducation thérapeutique pour chaque patient sous AVK, systématiser l'utilisation du carnet de suivi de l'AFSSAPS, réévaluer régulièrement la balance bénéfices risques du traitement, s'assurer que chaque patient sous AVK dispose de vitamine K.

Un second tour a ensuite été réalisé en 2009, mobilisant 39 médecins parmi les 131 praticiens du 1<sup>er</sup> tour. L'analyse des résultats du 2<sup>ème</sup> tour montre que trop de patients restent exposés à un traitement AVK sans justification (14% des patients sous AVK pour fibrillation atriale et 31% des patients sous AVK pour maladie veineuse thrombo-embolique le sont sans justification). La comparaison des 2 tours d'audit a permis d'observer une augmentation sensible du nombre de patients ayant un carnet de suivi à jour ainsi que du nombre de patients possédant de la vitamine K. En revanche, le pourcentage de patients traités par warfarine n'a pas progressé entre les deux tours.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Contribution to improving the safety of treatment by vitamin K antagonists: Two rounds of a medical audit with general practioners in Lorraine.

---

THÈSE : Médecine générale – 2009

---

## MOTS-CLEFS

Antagonistes de la vitamine K  
Anticoagulation  
Audit médical  
Evaluation  
Iatrogénie

---

## INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex