UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010/2011 N° 84

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR

EN MEDECINE GENERALE

par

Olivier DAVID

né le 17 mai 1982 à Metz (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2011

PERTINENCE DE LA PRESCRIPTION DES AVK. ETUDE PROSPECTIVE AU SAU DE NANTES.

PRESIDENT : Monsieur le Professeur P. LECONTE

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur D. EL KOURI

Table des matières

I. INTRODUCTION....7
II. REVUE DE LA LITTERATURE....7
A) Physiologie de la coagulation....7
B) Pharmacologie des anti-vitamine K....9
1. Pharmacocinétique....9
2. Pharmacodynamie....9
C) Indications du traitement par AVK....10
1. Cardiopathies emboligènes....10
i.Les troubles du rythme supra-ventriculaires : fibrillation atriale (FA) et flutter....10
ii. Pathologies valvulaires....12
iii. Les autres cardiopathies emboligènes....12
2. La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)....12
i. Prévention de la MTEV....12
ii.Traitement de la MTEV....14
D) Surveillance du traitement par AVK....16
E) Problématique soulevée par les AVK....17
1. Facteurs génétiques....17
2. Alimentation....18
3. Co-prescriptions....18
i.Interactions médicamenteuses....18
ii.Le nombre de co-prescriptions....20
4. Observance....20
F) Quelques solutions pour limiter la iatrogénie des AVK....20
1.Score prédictifs de complications hémorragiques....20
2. Education thérapeutique....22
3. Clinique des anticoagulants (CAC)....24
4. Auto-mesure....25
III. BUT DE L'ETUDE....26
IV. PATIENTS ET METHODES....26

A) Critère d'inclusion 26
B) Modalités d'inclusion : 26
C) Période d'inclusion : 27
D) Saisie des données : 27
V. RÉSULTATS.....27
VI. DISCUSSION.....33
BIBLIOGRAPHIE.....42
ANNEXE.....49
A)Formulaire « papier » de recueil des données.....49
B)Proposition d'action standardisée concernant tous les patients sous AVK.....56

Liste des illustrations

Schéma de la physiologie de la coagulation....8
CHADS2 Score et incidence d'AVCi....11
Modes de prévention de la MTEV en fonction des risques de TVP et d'hémorragie 13
Les facteurs de risque de MTEV....14
Durée de traitement dans la MTEV....15
Interférence médicamenteuses concernant les AVK....19
Index de Landefeld....22
Les 7 règles d'or....23
Intérêt de l'auto-mesure de l'INR sur les hémorragies graves....25
Intérêt de l'auto-mesure de l'INR sur la mortalité 25
Antécédents des patients inclus....28
Indications du traitement par AVK en fonction de la tranche d'âge....29
Connaissance du traitement par AVK (SCORE AVK) et INR au SAU....31
Mode d'administration des AVK et INR au SAU chez les patients se déclarant observant 32

I. INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont les anticoagulants oraux les plus répandus, prescrits dans de multiples indications sur lesquelles nous reviendrons, et les premiers médicaments pourvoyeurs de iatrogénie. On estime à 600 000 le nombre de patients sous AVK, soit 1% de la population française. La iatrogénie qu'ils induisent est à l'origine de 17 000 hospitalisations et de 4 000 décès par hémorragie grave, soit presque autant que les accidents de la route. En attendant les nouveaux anticoagulants oraux pour lesquels il n'y aura pas de surveillance biologique, la problématique des AVK repose sur l'instabilité du test biologique de surveillance de leur activité : l'Internationl Normalized Ratio (INR), dont on sait que les valeurs sont directement liés au aux complications hémorragiques et au risque thrombo-embolique. L'éducation thérapeutique et l'adhésion du patient au projet thérapeutique revêtent alors une importance capitale, comme dans toutes les pathologies chroniques.

Afin de décrire la population de patient sous AVK, nous avons mené une étude prospective au Service d'Accueil des Urgences (SAU) du CHU de Nantes et évalué notamment leur connaissances quant à ce traitement anticoagulant.

II. REVUE DE LA LITTERATURE

A) Physiologie de la coagulation

L'hémostase est le processus physiologique qui permet de limiter les pertes sanguines lors d'effraction vasculaire.

L'hémostase est la résultante de l'hémostase primaire et de la coagulation. L'hémostase primaire est le phénomène qui conduit à la formation du clou plaquettaire en regard de la lésion vasculaire et à la vasoconstriction du vaisseau lésé.

La coagulation est le processus physiologique qui conduit à la formation du réseau de fibrine.

Il est le fruit des réactions protéolytiques des facteurs circulants de la coagulation.

Ces deux composantes de l'hémostase ont en commun la lésion vasculaire. En effet, d'un côté elle contribue à l'activation plaquettaire qui provoquera, via la cyclo-oxygénase plaquettaire et la production de thromboxane A2, la vasoconstriction. D'un autre côté l'exposition de facteur tissulaire sous-endothélial active la cascade de réactions protéolytiques provoquant à son

terme la production de fibrine. La plupart des réactions protéolytiques ont lieu à la surface des plaquettes activées, en présence de calcium. La fibrine ainsi produite viendra consolider par son maillage le clou plaquettaire, en regard de la brèche vasculaire (1) .

La coagulation est soumise à un rétro-contrôle strict grâce à la présence d'inhibiteurs circulants (proteine C, Proteine S, Antithrombine, *Tissue factor pathway inhibitor* TFPI).

Les facteurs de la coagulation circulants sont des protéines synthétisées et excrétées par les hépatocytes. Seul le facteur tissulaire est produit par les cellules sous-endothéliales.

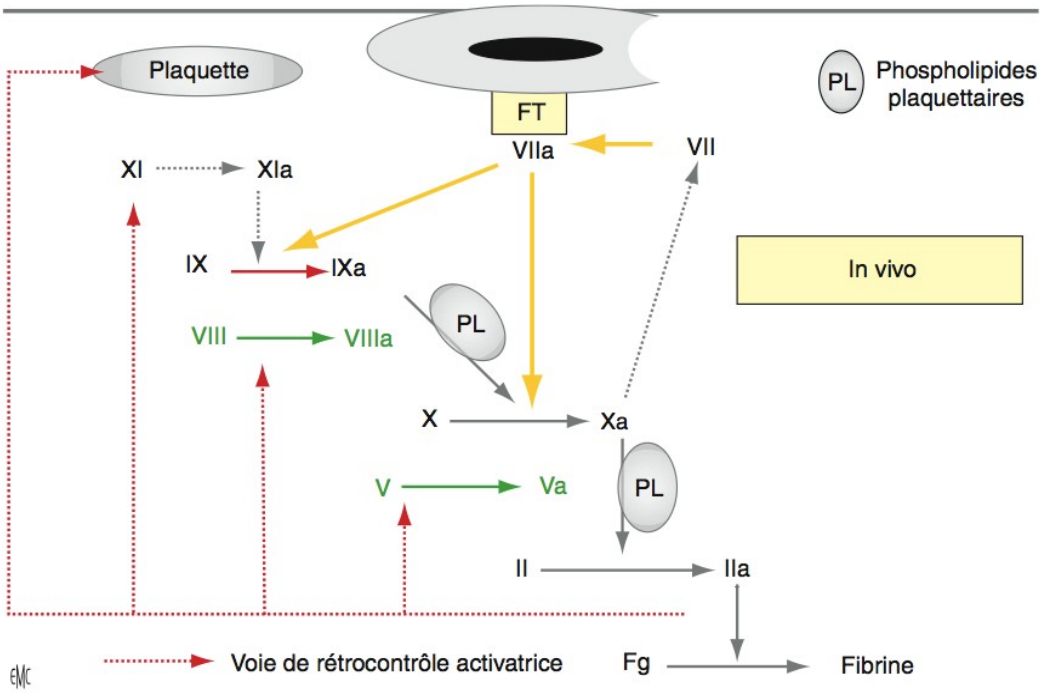


Schéma de la physiologie de la coagulation (2)

La synthèse de certaines de ces protéines nécessite la présence de vitamine K comme co-facteur.

Il s'agit des facteurs II (prothrombine), VII, IX, X. Les protéines C et S, inhibiteurs circulants de la coagulation, sont aussi vitamine K dépendant.

La vitamine K (« koagulation vitamin » en allemand) est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (vitamine K1) en particulier les légumes verts ou synthétisée par la flore intestinale (vitamine K2). Etant liposoluble son absorption est étroitement liée à la fonction biliaire et se fait au niveau de l'intestin grêle. La vitamine K gagne ensuite le foie. Elle est

alors réduite et devient le cofacteur de la gamma-carboxylase permettant ainsi aux facteurs vitamine-K dépendant de devenir fonctionnels. En effet cette gamma-carboxylation permet, en présence d'ions calcium, la fixation de ces protéines au niveau des phospholipides membranaires et la constitution de complexes (ténase, prothrombinase) indispensables à la génération de thrombine (coagulation) ou à sa régulation (inhibition du facteur Va et VIIIa par le couple protéine C-protéine S à la surface de la cellule endothéliale et en présence de thrombomoduline) (3).

Chacune de ces carboxylations consomme une molécule de vitamine K réduite et forme une molécule de vitamine K époxyde. Celle ci sera recyclée en vitamine K par l'action notamment de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1) (4).

Les AVK aujourd'hui commercialisés en France appartiennent à deux familles, celle des dérivés coumariniques comprenant la warfarine (Coumadine®, molécule de référence des essais cliniques internationaux) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®), et celle des dérivés de l'indanedione avec la fluindione qui est très utilisée en France.

B) Pharmacologie des anti-vitamine K

1. Pharmacocinétique

Après administration per os, l'absorption des AVK est quasi-intégrale et rapide (pic plasmatique de l'ordre de 3 heures pour les dérivés coumariniques), leur biodisponibilité excellente (75 à 90 %). Dans le plasma, les molécules AVK se fixent dans leur quasi-totalité (99 %) aux protéines et principalement (97,5 %) à l'albumine.
La demi-vie de la warfarine est de 35 à 45 heures. Son élimination est urinaire (5).
La demi-vie de la fluindione est de 31 heures environ. Son élimination est urinaire (6).
La demi-vie de l'acénocoumarol est de 8 à 11 heures. Son élimination est urinaire et biliaire (7).

2. Pharmacodynamie

Les anti-vitamine K (AVK) ont une analogie structurale avec la vitamine K. Ils bloquent son cycle d'oxydation-réduction dans l'hépatocyte en altérant le fonctionnement de la vitamine K époxyde réductase cassant ainsi le cycle de régénération de la vitamine K et donc

la gamma-carboxylation des facteurs vitamine K-dépendants de la coagulation (4) .

Les AVK sont métabolisés par le cytochrome P450 2C9 (CYP 2C9) en métabolites inactifs avant leur élimination.

C) Indications du traitement par AVK

L'objectif d'un traitement par AVK est d'obtenir un état d'hypocoagulabilité continu. Les cardiopathies emboligènes et la maladie thrombo-embolique veineuse sont les situations les plus fréquentes où un tel état est bénéfique pour le patient.

1. Cardiopathies emboligènes

i. Les troubles du rythme supra-ventriculaires : fibrillation atriale (FA) et flutter

Ces 2 entités électro-cardiographiques semblent n'en être qu'une d'un point de vue physiopathologique et de leur prise en charge (8).

La FA est une pathologie de la personne âgée. Elle touche environ 1% de la population de moins de 60 ans pour dépasser les 10% chez les plus de 80 ans (9). L'incidence annuelle de cette pathologie montre la même progression avec l'âge.

La physiopathologie de la FA en fait une cardiopathie emboligène. En effet les différents remaniements tant macroscopique que microscopique de l'atrium gauche associés aux modifications rhéologiques en font un lieu propice à la coagulation, selon ce que certains ont appelé « la triade de Virchow revisitée » (10). D'ailleurs, même si la FA peut considérablement altérer la fonction myocardique (8) et la qualité de vie, sa complication la plus redoutée reste l'accident vasculaire cérébrale ischémique (AVCi) et le risque d'embolie systémique. En l'absence d'anticoagulation le risque d'AVCi chez un patient en FA est multiplié par 5 (11). En revanche l'anticoagulation est le seul facteur réduisant les décès relatifs à la FA (12).

Afin de mieux stratifier la probabilité d'AVCi, en l'absence d'anticoagulation, pour chaque patient en FA, plusieurs scores basés sur l'existence de facteurs de risque ont été proposé. On retiendra surtout le score $CHADS_2$ (C*ardiac failure*, Hypertension, Age > 75 ans , Diabète, S*troke*) (13). Chacun de ces items se voit attribuer 1 point s'il est présent, sauf l'item *stroke* auquel 2 points sont attribués. L'intérêt de ce score est qu'il existe une relation étroite entre la somme des points et le risque annuel d'AVCi.

$CHADS_2$ score	Patients (n = 1733)	Adjusted stroke rate (%/year)* (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

$CHADS_2$ Score et incidence d'AVCi (8)

Récemment, et selon le même mode d'utilisation, un autre score, le CHA_2DS_2-VASc (*Congestive heart failur,* Hypertension, Age > 75 ans, Diabète, *Stroke, Vascular disease, Sex categorie : female)*a été proposé (14). Ce score donne deux points pour l'âge > 75 ans, 2 points pour un antécédents ischméique cérébral (AVCi ou transitoire), et un point pour chacun des items suivants : maladie vasculaire, âge 65-74 ans, femme. Le CHA_2DS_2-VASc a été décrit en 2010 mais confirme les recommandations de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*) de 2008 (15) et de l'ESC (*European Society of Cardiology*) (8) : dans un souci de facilité d'emploi et de mémorisation des items du score, le $CHADS_2$ est recommandé (Grade 1, Niveau de preuve A) dans l'appréciation du risque d'AVCi pour chaque patient en FA non anticoagulé. Le score CHA_2DS_2-VASc est quand à lui utilisé dans l'appréciation plus précise du risque d'AVCi chez les patients dont le score $CHADS_2$ est à 0-1.

Les modalités de l'anticoagulation sont directement dépendantes du score $CHADS_2$:

$CHADS_2 \geq 2$: anticoagulation par voie orale

Age > 75 ans : anticoagulation par voie orale

$CHADS_2 = 1$: anticoagulation par voie orale (ou aspirine)

$CHADS_2 = 0$: aucune anticoagulation (ou aspirine)

Jusqu'à l'avènement d'autres anticoagulants oraux ce sont les AVK qui sont indiqués dès que le score $CHADS_2 \geq 1$(8) ; l'INR devant être entre 2 et 3. Il est cependant clairement notifié que l'appréciation de la balance bénéfice-risque pour chaque patient doit être évaluée et que ses préférences doivent être satisfaites.

ii. Pathologies valvulaires (16)

Les pathologies de valves cardiaques natives nécessitant une anticoagulation AVK au long cours sont :

- le rétrécissement aortique calcifié en cas de calcifications mobiles ;
- le prolapsus mitral en cas de FA, d'accident ischémique transitoire ou d'AVCi malgré un traitement par aspirine ;
- les calcifications de l'anneau mitral en cas de FA, d'accident ischémique transitoire ou d'AVCi malgré un traitement par aspirine ;
- le rétrécissement mitral d'origine rhumatismal. L'anticoagulation est nécessaire en cas de FA, en cas de rythme sinusal lorsque l'atrium mesure plus de 55 mm en échocardiographie trans-thoracique (ETT).

Par ailleurs les valves prothétiques nécessitent également une anticoagulation par AVK. Il en est ainsi pour :

- les bioprothèses, quelle que soit leur position, pendant 3 mois ;
- les prothèses mécaniques quelle que soit leur position, à vie. L'INR cible peut atteindre 2,5-3,5 en position mitrale ou en position aortique si elle est associée à d'autre facteurs de risque d'accidents emboliques.

iii. Les autres cardiopathies emboligènes

Il s'agit essentiellement des infarctus du myocarde compliqués de thrombus muraux, de dysfonctions ventriculaires sévères en relais de l'héparine.

Les AVK peuvent également être prescrit en cas d'intolérance aux anti-agrégants plaquettaires dans le cadre de la prévention de l'infarctus du myocarde.

2. La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

i. Prévention de la MTEV

La prévention de la MTEV est une priorité dans la mesure où ses manifestations sont la deuxième complication médicale la plus fréquente en période post-opératoire, la seconde cause d'allongement de la durée de séjour hospitalier et la troisième cause de mortalité hospitalière (17).

L'ACCP, dans ses recommandations de 2008 (18) publie un tableau de recommandation du mode de prévention de la MTEV en fonction des risques de TVP et de saignements :

Table 5—*Levels of Thromboembolism Risk and Recommended Thromboprophylaxis in Hospital Patients (Section 1.3)**

Levels of Risk	Approximate DVT Risk Without Thromboprophylaxis, %†	Suggested Thromboprophylaxis Options‡
Low risk		
Minor surgery in mobile patients Medical patients who are fully mobile	< 10	No specific thromboprophylaxis Early and "aggressive" ambulation
Moderate risk		
Most general, open gynecologic or urologic surgery patients Medical patients, bed rest or sick	10–40	LMWH (at recommended doses), LDUH bid or tid, fondaparinux
Moderate VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis§
High risk		
Hip or knee arthroplasty, HFS Major trauma, SCI	40–80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2–3)
High VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis§

*The descriptive terms are purposely left undefined to allow individual clinician interpretation.
†Rates based on objective diagnostic screening for asymptomatic DVT in patients not receiving thromboprophylaxis.
‡See relevant section in this chapter for specific recommendations.
§Mechanical thromboprophylaxis includes IPC or VFP and/or GCS; consider switch to anticoagulant thromboprophylaxis when high bleeding risk decreases.

Modes de prévention de la MTEV en fonction des risques de TVP et d'hémorragie

Les AVK n'ont donc pas de place en prévention de la MTEV en situation médicale aigüe et en chirurgie du fait de la durée courte de cette prévention. Dans le cas particulier de l'arthroplastie totale de hanche ou de genou où une prévention de 4-5 semaines est préconisée (18), leur utilisation peut être recommandée, cependant, en pratique les prescripteurs préfèrent utiliser les héparines (HBPM, fondaparinux et maintenant les nouveaux anticoagulants).

Les facteurs de risque de MTEV sont bien identifiés (19)(20) et listés dans le tableau suivant :

• *Chirurgie*	• *Affection médicale aigüe*
• *Traumatisme (grave ou des membres inférieurs)*	• *Maladie inflammatoire*
• *Alitement*	• *Syndrome néphrotique*
• *Cancer (actif ou occulte)*	• *Syndrome myélo-prolifératifs*
• *Thérapeutiques anti-cancéreuse (chimio- ; radio- ; hormono-thérapie ; facteurs anti-angiogénique-*	• *Modulateurs sélectif des récepteurs des oestrogènes*
• *Compression veineuse (hématome, tumeur...)*	• *Hémoglobinurie nocturne*
• *Antécédent de MTEV*	• *Obésité*
• *Vieillissement*	• *Cathéter veineux central*
• *Grossesse et période post-partum*	• *Thrombophilie acquise ou héréditaire*
• *Modes de contraception oestrogéniques*	• *Stimulateurs de l'érythropoïese*

Les facteurs de risque de MTEV (18)

Une prévention anti-thrombotique en milieu médical est recommandée chez les patients alités de plus de 40 ans ayant une insuffisance cardiaque aiguë ; une insuffisance respiratoire aiguë ou une pathologie médicale associée à un facteur de risque de MTEV. Trois molécules ont l'AMM dans cette indication : l'enoxaparine, la daltéparine et le fondaparinux.

ii. Traitement de la MTEV

Qu'il s'agisse d'une thrombose veineuse profonde proximale (TVPp) ou distale, ou d'une embolie pulmonaire (EP) le traitement anticoagulant repose en premier lieu sur les Héparines Non Fractionnée (HNF), de Bas Poids Moléculaire (HBPM) et le fondaparinux. Ces molécules devront être poursuivies au moins 5 jours. Il est recommandé que les AVK soient prescrit dès la confirmation diagnostique (21) . L'INR cible préconisé est entre 2-3. Une fois que 2 INR consécutifs et à 24 heures d'intervalle sont dans cette zone cible, les anticoagulants parentéraux pourront être arrêtés.

La durée d'anticoagulation est de 3 mois ou plus, quel que soit le contexte clinique ou la manifestation de la MTEV (en dehors des thromboses distales circonstancielles). Au-delà de ces 3 mois, le contexte clinique lors de la survenue de l'événement thrombo-embolique doit

être pris en compte. Seront ainsi déterminés le risque de récidive et la durée du traitement (22) (23).

L'AFSSAPS publie donc en 2009, dans ses recommandations, le tableau suivant (21) :

	Facteurs	Risque annuel de récidive après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée	Grade de recommandation
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	- chirurgie, - immobilisation prolongée ≥ 3 jours, - fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	- cancer en cours de traitement, - syndrome des anti-phospholipides	Elevé (9%)	≥ 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
MTEV idiopathique	- absence de facteur déclenchant majeur - absence de facteur de risque persistant majeur	Elevé (9%)	≥ 6 mois	Grade B

Durée de traitement dans la MTEV (21)

D'autres facteurs, non décrits dans ce tableau peuvent venir moduler la durée du traitement.

En faveur d'un allongement de la durée du traitement on retrouve notamment :

- les thrombophilies majeures connues. Notons que la recherche d'une thrombophilie n'est pas recommandée à l'issue d'une manifestation de MTEV(24),
- la récidive de TVP proximale ou embolie pulmonaire,
- persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère,
- HTAP,
- embolie pulmonaire associée à un état de choc,

En présence de l'un de ces facteurs, la durée d'anticoagulation sera de 6 mois pour un épisode de MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire ; elle sera de 1 à 2 ans en cas de MTEV idiopathique ; et d'une durée « non limitée » pour une MTEV idiopathique récidivante.

En faveur d'un raccourcissement de la durée du traitement, on retrouve :

- l'âge,
- antécédent d'hémorragie digestive,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral,
- antécédent de diabète,
- alcoolisme,
- prise concomitante d'anti-agrégants plaquettaires,

- observance médiocre,
- instabilité de l'INR,

En présence de l'un de ces facteurs la durée d'anticoagulation sera de 3 mois maximum pour un épisode de MTEV avec facteur déclenchant majeur (accord professionnel) ; de 6 voire 3 mois en cas de premier épisode de MTEV idiopathique (accord professionnel) ou en cas de MTEV idiopathique récidivante (accord professionnel).

Bien que ces recommandations soient de faible niveau de preuve, c'est la prise en compte d'un rapport bénéfice-risque en faveur du risque hémorragique qui conduit à raccourcir le traitement anticoagulant. En effet, lors d'une anticoagulation de longue durée la récidive d'une MTEV est faible alors que l'incidence annuelle d'un saignement majeur est de 3%. De plus la létalité d'une récidive thrombo-embolique est estimée à 12% dans les suites d'une EP et à 5% dans les suite d'une TVP. En revanche la létalité atteint 20% pour le saignement grave sous anticoagulant.

D) Surveillance du traitement par AVK

Du fait des potentielles complications hémorragiques induites par les AVK et pour prévenir efficacement le risque thrombo-embolique la surveillance de la coagulation des patients traités par AVK doit être rigoureuse.

La coagulation des patients sous AVK est évaluée par l'INR (International Normalized Ratio). Il s'agit du rapport du temps de Quick (TQ) du patient sur celui d'un pool de plasma témoin élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index). Cet index définit la sensibilité du réactif utilisé (3).

Cette expression du TQ sous forme de l'INR permet de s'affranchir de la variabilité induite par les différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires. De la même manière que le TQ, l'INR explore les facteurs VII, X, V, II et I. Ainsi trois des quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendant sont explorés ici (1).

Il est recommandé de pratiquer au minimum tous les mois, un dosage de l'INR (25). Cependant l'intervalle entre deux mesures de l'INR doit être raccourci lors de l'instauration du traitement ou lorsque l'on suspecte un déséquilibre. La prise ou le retrait d'un traitement, des troubles gastro-intestinaux, la survenue d'une maladie intercurrente sont autant de situations où l'INR doit être réalisé plus fréquemment.

E) Problématique soulevée par les AVK

Hormis l'indication de prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après chirurgie orthopédique programmée des membres inférieurs pour laquelle, deux nouveau anti-coagumants, le rivaroxaban et le dabigatran ont récemment obtenu leurs AMM, les AVK sont actuellement les seuls anticoagulants oraux pour toutes les autres indications.

Les AVK sont très largement employés puisque prescrits à environ 1% de la population française (25). Il s'agit aussi du premier pourvoyeur d'hospitalisation pour iatrogénie, avec environ 17000 hospitalisations pour hémorragies et 4000 décès par an, soit presque autant que la mortalité des accidents de la route. Les manifestations hémorragiques sont, en effet, les complications les plus fréquentes et les plus graves générées par les AVK. Le taux des hémorragies graves sous AVK est de 3% par an.

La surveillance du traitement par AVK repose donc sur l'INR. En cas de sur-dosage le patient s'expose à des complications hémorragiques ; mais aussi aux complications thrombo-embolique si l'INR est en-dessous de la cible. Il devient donc indispensable que l'INR reste dans sa cible malgré les modifications de l'alimentation, les modifications thérapeutiques et les conditions de vie. Car au-delà de la nécessité pour l'INR de rester dans la fourchette cible, la problématique des AVK est que l'INR est instable. Il est en effet sous l'influence de facteurs génétiques, de l'alimentation, des interactions médicamenteuse et de l'observance du patient.

1. Facteurs génétiques (3)(4)(26)

Le gène codant pour le CYP 450 2C9 présente des polymorphismes qui affectent son activité. De nombreux polymorphismes de ce gène ont été décrits et leur fréquence varie selon l'ethnie. Ces mutations sont associées à une diminution de l'activité enzymatique du CYP2C9, ce qui induit à l'état hétérozygote, mais encore plus à l'état homozygote, une diminution de la clairance hépatique des AVK, imposant de diminuer les doses pour atteindre l'INR cible. Il existe également un lien étroit entre la présence d'allèle mutés du gène codant pour le CYP2C9 et le risque hémorragique.

Le gène de la vitamine K époxyde-réductase (VKORC1) est lui aussi soumis à un polymorphisme. Les variations de sa séquence génétique sont responsables de surdosages et complications hémorragiques plus fréquentes et de rares cas de résistance aux AVK.

Notons que le polymorphisme de ces 2 gènes est additif. De ce fait le risque de surdosage est encore plus grand lorsque les 2 gènes sont mutés, notamment lors de l'instauration du

traitement, puisque la première dose d'AVK est standardisée.

Même si le rôle cytochrome P450 4F2 (CYP4F2) n'est pas parfaitement établi dans le métabolisme des AVK, il semble favoriser, quand il est muté, une résistance aux AVK.

Certains ont proposé le génotypage de tous les gènes codant pour les protéines intervenant dans le métabolisme de la vitamine K et des AVK afin de favoriser la stabilité de l'INR (27) .

2. *Alimentation(3)*

Une alimentation équilibrée est recommandée chez les patients traités par AVK afin d'éviter les carences marquées en vitamine K liées aux régimes sans légumes verts qui contribuent, à l'instabilité du traitement (28) .

En revanche, certains régimes alimentaires (en particulier proposés dans les traitements de l'obésité), particulièrement riches en vitamines K, peuvent être responsables d'une véritable résistance aux traitements AVK. Il est est de même pour la sur-consommation de certains légumes (brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Il faut également se méfier des prises de produits polyvitaminés. A l'inverse, certains régimes très déséquilibrés et carencés entraînent des instabilités dans la thérapeutique.

L'intoxication éthylique aiguë potentialise l'effet des AVK. Au contraire l'éthylisme chronique provoque une induction enzymatique qui antagonise l'effet du traitement.

Signalons que le carnet sensément remis à chaque patient sous AVK transmet d'ailleurs ce message en insistant sur le régime alimentaire équilibré (29) .

3. *Co-prescriptions*

i. *Interactions médicamenteuses*

Elles sont nombreuses et opèrent selon plusieurs modes. En effet chaque molécule interférant avec la pharmacologie des AVK peut être responsable de modification de l'INR. A titre d'exemple on retiendra les médicaments ayant une influence sur le transit intestinal ou la flore bactérienne (comme les antibiotiques (30)) qui modifient l’absorption des AVK mais aussi de la vitamine K alimentaire ou produite par la flore intestinale. Les médicaments ayant une plus forte affinité pour l'albumine que les AVK augmentent la fraction libre de ces molécules majorant ainsi leur effet anti-coagulant. A l'inverse les inducteurs enzymatiques provoquent une augmentation de la clairance hépatiques des AVK, diminuant ainsi leur activité (31). On

classe donc les médicaments interférant avec les AVK en potentialisateurs (augmentant l'activité des AVK) et inhibiteurs.

L'ACCP a publié, en 2008, un tableau regroupant toutes les molécules qui interagissent avec la warfarine par ordre de probabilité et par type de molécules (26) .

Table 2—*Drug, Food, and Dietary Supplement Interactions With Warfarin by Level of Supporting Evidence and Direction of Interaction (Section 1.1.2)

Level of Causation	Antiinfectives	Cardiovascular	Analgesics, Antiinflammatories, and Immunologics	CNS Drugs	GI Drugs and Food	Herbal Supplements	Other Drugs
Potentiation							
Highly probable	Ciprofloxacin Cotrimoxazole Erythromycin Fluconazole Isoniazid Metronidazole Miconazole Oral Gel Miconazole Vag Supp Voriconazole	Amiodarone Clofibrate Diltiazem Fenofibrate Propafenone Propranolol Sulfinpyrazone (biphasic with later inhibition)	Phenylbutazone Piroxicam	Alcohol (if concomitant liver disease) Citalopram Entacapone Sertraline	Cimetidine Fish oil Mango Omeprazole	Baldo-fenugreek Quilinggao	Anabolic steroids Zileuton
Probable	Amoxicillin/clavulanate Azithromycin Clarithromycin Itraconazole Levofloxacin Ritonavir Tetracycline	Aspirin Fluvastatin Quinidine Rupirirole Simvastatin	Acetaminophen Aspirin Celecoxib Dextropropoxphene Interferon Tramadol	Disulfiram Chloral hydrate Fluvoxamine Phenytoin (biphasic with later inhibition)	Grapefruit	Danshen Dan quai Lycium Barbarum 1 PC-SPES	Fluorouracil Gemcitabine Levamisole/fluorouracil Paclitaxel Tamoxifen Tolterodine
Possible	Amoxicillin Amoxicillin/tranexamic rinse Chloramphenicol Gatifloxacin Miconazole Topical Gel Nalidixic Acid Norfloxacin Ofloxacin Saquinavir Terbinafine	Amiodarone-induced toxicosis Disopyramide Gemfibrozil Metolazone	Celecoxib Indomethacin Leflunomide Propoxphene Rofecoxib Sulindac Tolmetin Topical salicylates	Felbamate	Orlistat	Danshen/methyl salicylates	Acarbose Cyclophosphamide/ methotrexate/ fluorouracil Carbicin Danazol ifosphamide Trastuzumab
Highly improbable	Cefamandol Cefazolin Sulfisoxazole	Bezafibrate Heparin	Levamisole Methylprednisolone Nabumetone	Fluoxetine/diazepam Quetiapine			Etoposide/carboplatin Levonorgestrel
Inhibition							
Highly probable	Griseofulvin Nafcillin Rifavirin Rifampin	Chlestyramine	Mesalamine	Barbiturates Carbamazepine	High vitamin k content foods/enteral feeds Avocado (large amounts)		Mercaptopurine
Probable	Dicloxacillin Ritonavir	Basentan	Azathioprine	Chlordiazepoxide	Soy milk Sucralfate	Ginseng	Chelation therapy Influenza vaccine Multivitamin supplement Raloxifene HCL
Possible	Terbinafine	Telmisartan	Sulfasalazine		Sushi containing seaweed		Cyclosporine Etretinate Ubidecarenone
Highly improbable	Cloxacillin Nafcillin/dicloxacillin Teicoplanin	Furosemide		Propofol		Green tea	

Interférence médicamenteuses concernant les AVK (26)

Notons qu'outre les antibiotiques et les psychotropes, habituellement prescrits à bon escient, il figure dans ce tableau des molécules bien plus commune comme le paracétamol (*acetaminophen* en anglais), l'aspirine et certains AINS.

L'AFSAPPS encourage donc les patients sous AVK à prendre l'avis de leur médecin AVANT toute prise de nouveaux médicaments (29) et à faire pratiquer une mesure de l'INR dans des circonstances de déséquilibre probable (32).

Outre les molécules intervenant directement avec le métabolisme des AVK, une grande attention doit être portée à tous les médicaments interagissant avec l'hémostase. Le risque hémorragique étant là aussi au cœur des pré-occupations du prescripteur et du patient.

ii. Le nombre de co-prescriptions

Il a été démontré qu'au-delà de 7 médicaments le risque hémorragique est multiplié par 6 (33). Cette donnée intègre très certainement les interactions médicamenteuses au sens pharmacologiques mais aussi le problème de la confusion entre les médicaments, qui est un risque d'autant plus important que la personne est âgée.

4. Observance

Comme dans toutes les maladies chroniques (diabète et asthme en tête) le principe de l'observance est primordial. Il s'agit d'une notion difficile à quantifier puisque le simple fait d'essayer tendra à la modifier. Il est cependant aisé de concevoir qu'une prise journalière d'AVK et à heure fixe comme le stipulent les recommandations favorisera la stabilité de l'INR.

Les déterminants de l'observance thérapeutique sont difficiles à décrire, mais il est certain que la relation médecin-malade et l'éducation thérapeutique sont essentielles. Il devient donc primordial que le patient accepte sa maladie et comprenne bien les risques qu'il encourt en cas de mauvaise observance.

F) Quelques solutions pour limiter la iatrogénie des AVK

La relation étroite qui existe entre un INR au-dessus de la zone cible et les complications hémorragiques a été démontré (34). Plusieurs score prédictifs du risque hémorragique ont d'ailleurs été développés. Par ailleurs, il va de soi qu'un INR en-dessous de la zone cible expose le patient à des manifestations thrombo-emboliques pour lesquelles le traitement anticoagulant par AVK a justement été instauré.

Ainsi, outre l'éducation thérapeutique d'autres solutions ont été étudiées pour que l'INR reste en zone-cible : la clinique des anticoagulants et l'auto-mesure sont les propositions les plus répandues, tandis que des initiatives plus confidentielles sont également apparues.

1. Score prédictifs de complications hémorragiques

Basés sur les divers facteurs de risques de surdosage et de complications hémorragiques décrits dans la littérature, ces scores doivent s'intégrer dans la réflexion que doit avoir avoir tout prescripteur avant l'instauration ou le renouvellement d'un traitement par AVK dans le cadre de l'appréciation de la balance bénéfice-risque.

Le meilleur exemple dans ce contexte est celui de la FA. Comme nous l'avons vu les scores

$CHADS_2$ et CHA_2DS_2-VASc permet d'apprécier le risque embolique dans ce trouble du rythme supra-ventriculaire. Un score stratifiant le risque hémoragique dans un contexte de FA sous anticoagulation par AVK existe également (35). Le score HAS-BLED pour *Hypertension, Abormal liver/kidney activities, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs or alcohol* s'établit de la manière suivante : chacun de ses items cote pour un point. Quand la somme des points est strictement supérieure à 4 on estime le patient à haut risque de complications hémorragiques. Les recommandations de l'ESC estiment donc que ce type de patient doit bénéficier d'un suivi des plus attentionnés (8). Ainsi, même si le modèle de l'anticoagulation dans la FA apparaît comme le plus abouti dans l'appréciation de la balance bénéfice-rique au sujet de l'anticoagulation par AVK, les recommandations n'intègrent pas le score HAS-BLED de manière aussi péremptoire que le score $CHADS_2$ dans l'attitude thérapeutique.

Un autre de ces scores est le score $HEMORR_2HAGES$ pour H*epatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (âge > 75 ans), Reduced platelet count or function, Re-bleeding, Hypertension (uncontrolled), Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, and Stroke.* Chacun de ces items s'il est présent compte pour 1 point sauf la persistance d'un risque clinique d'hémorragie qui compte pour 2 points. Ce score a été établi en se basant sur les facteurs de risques hémorragiques présents dans la littérature puis confronté rétrospectivement à une cohorte de 3932 patients en FA, 1604 traités par AVK, 660 par aspirine, 1527 ne recevant aucun traitement. Comme attendu l'incidence des accidents hémorragiques augmente avec le score $HEMORR_2HAGES$: sous AVK, 1,9 % par an si le score est nul, 12,3 % si le score est supérieur ou égal à 5. L'intérêt de ce score est qu'il a été conçu pour l'appréciation du risque hémorragique chez les patients sous AVK mais aussi sous aspirine ou ne recevant aucun traitement. Notons aussi que ce score n'attribue qu'un seul point pour le risque de chute.

L'index de Landefeld (36) permet de déterminer un risque de saignement majeur à 3 et 12 mois en additionnant les facteurs de risque suivants : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'AVC, antécédent de saignement gastro-intestinal, comorbidités (anémie, insuffisance rénale ou hépatique, infarctus du myocarde). Chacun de ces items, s'il est présent, est associé à un point. Le total des points (de 0 à 4) permet de déterminer un risque faible (0 point), moyen (1 à 2 points) ou élevé (3 à 4 points) corrélé à un risque estimé de saignement majeur à 3 et 12 mois.

Risque hémorragique majeur	Risque faible (0 point)	Risque moyen (1 - 2 point)	Risque élevé (3 - 4 points)
• A 3 mois	2 %	5 %	23 %
• A 12 mois	3 %	12 %	48 %

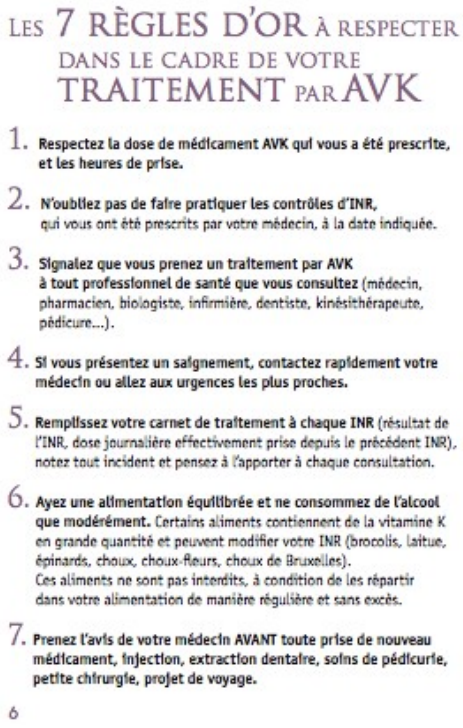
Index de Landefeld

L'index de Landefeld a été utilisé dans les recommandations de l'ACCP en 2008 pour la stratification du risque hémorragique (37) . Il était associé aux paramètres suivants : INR > 4, durée de traitement < 3 mois ou > 3 ans, comorbidités (> 70 ans, insuffisance rénale et hépatique, HTA, diabète, antécédent d'AVCi), interactions médicamenteuses et la qualité de l'éducation thérapeutique

2. *Education thérapeutique*

Lors de l'instauration du traitement par AVK chaque patient doit bénéficier d'une éducation thérapeutique (21). Il faut revenir avec le patient sur le but de ce traitement, ses risques, les adaptations éventuelles de son mode de vie et de son alimentation, les modalités de surveillance du traitement, les principales interactions médicamenteuse, la conduite à tenir en cas d'accident et les signes cliniques d'une hémorragie grave (21) .

Dans cette optique, un carnet de formation et de suivi, édité notamment par la Fédération Française de Cardiologie, est donné à chaque patient lors de l'instauration du traitement par AVK. Ce carnet comporte le nom du médecin référent (le médecin traitant, le plus souvent) l'INR cible, l'indication pour laquelle le patient est sous AVK ainsi que les valeurs de chaque INR et la posologie. De manière à impliquer le plus possible chaque patient sous AVK dans la surveillance et la connaissance de son traitement, l'AFSSAPS a publié les « 7 règles d'or » du traitement par AVK (38)



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

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

6

Les 7 règles d'or (29)

Les études démontrant l'importance de l'éducation thérapeutique sont nombreuses. Elles ne sont pas comparables entre elles du fait de l'absence d'action standardisée d'éducation thérapeutique mais prouvent qu'un patient au fait de sa pathologie ; de son traitement et de ses difficultés d'équilibration encourt un risque moindre de complication hémorragiques et/ou thrombo-emboliques. Par exemple, le risque hémorragique est multiplié par 9 chez des patients âgés sous AVK pour une FA en l'absence d'éducation thérapeutique (33).

A titre d'exemple nous citerons une étude randomisée mettant en évidence une plus grande stabilité de l'INR dans les 6 mois qui suivent une intervention éducative par rapport aux 6 mois précédents chez des patients de plus de 65 ans qui sont sous AVK depuis plus de 12 mois pour une FA (39).

Une autre étude randomisée met en évidence une moins grande fréquence d'événements hémorragiques majeurs et une plus grande stabilité de l'INR dans les 6 mois suivant une prise en charge associant intervention éducative et auto- surveillance des INR, mais avec un effet disparaissant après 6 mois, le taux d'hémorragie majeure étant identique ensuite (40). Cette étude concerne des patients de plus de 65 ans chez qui est institué un traitement par AVK en milieu hospitalier.

Le réseau Ville-Hôpital GRANTED a ainsi développé un programme d'éducation des patients sous AVK baptisé Educ'AVK (41). Les patients bénéficiant de ce programme éducatif ont

ainsi, à 3 mois, un risque 4 fois moindre d'être atteint d'un complication hémorragique et/ou hémorragique que les patients ayant eu un suivi traditionnel (42).

L'intérêt de mesure éducative systématique chez tout patient hospitalisé sous AVK a également été démontré (43) (44)

3. Clinique des anticoagulants (CAC) (45) (46)

Une étude de 1992 (47) apporte la preuve que les événements cliniques apparaissant lors du suivi d'une MTEV, sont trois fois plus importants dans le cas d'un suivi effectué par des médecins non-expérimentés par rapport au suivi de médecins expérimentés : les récidives thrombotiques sont de 17 vs 5 % , les hémorragies sont de 13 vs 4 %. Un autre travail qui considère la survenue des hémorragies majeures montre que le recours à une CAC, réduit ces hémorragies de 3,9 à 1,6 % et les récidives de 11,8 à 3,3 % (48). Associées à l'apparition de logiciels d'aide à la prescriptions des AVK (49) (50) (51) (52) ces données ont fait émerger le concept des CAC.

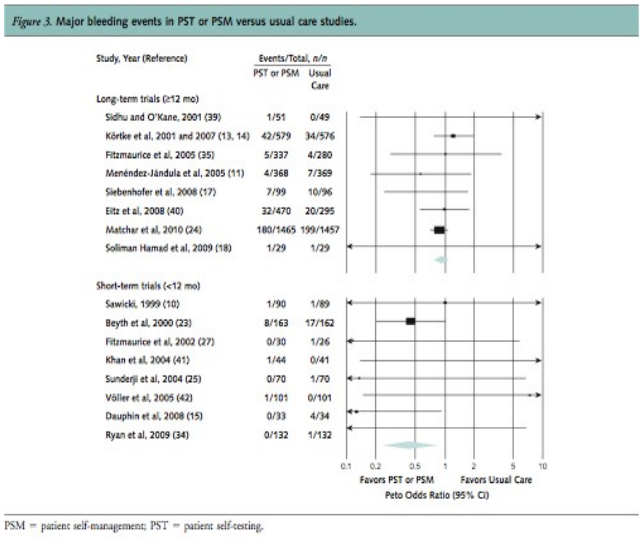
Il s'agit de centres experts en gestion des traitements anticoagulants en général et des AVK en particulier. L'objectif des CAC est de diminuer l'incidence des complications hémorragiques et des manifestations thrombo-emboliques. Leurs actions comprennent l'éducation thérapeutique des patients sous AVK mais aussi la gestion des ajustements de posologie. Cette dernière intervention est possible grâce à une certaine expertise de leurs médecins, aux logiciels d'aide à la prescription, à une relation étroite avec les biologistes, les médecins traitants et surtout les patients.

L'intérêt de ces structures n'est plus à démontrer. En effet, lorsque l'on considère le critère d'efficacité biologique de l'anticoagulation parAVK, la durée du maintien de l'INR dans la fourchette des valeurs souhaitées est améliorée par le recours à une CAC ; cette durée est exprimée en pourcentage par rapport à la durée du traitement (50) : 50 à 60 % en l'absence de CAC, supérieure à 70 % avec les CAC en hollandaises, 67 % avec CAC aux États-Unis, 70% avec la CAC toulousaine ouverte en 1998. Par ailleurs, le suivi dans une CAC diminue d'un facteur 3 à 4 la morbidité et la mortalité liées à l'utilisation des AVK (48) (51) .

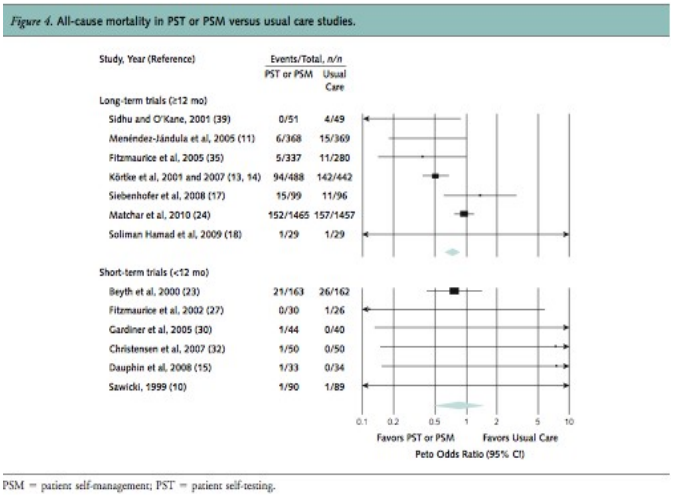
Le suivie dans une CAC est par ailleurs d'un bon rapport coût-efficacité puisqu'il permet une économie de 1600 à 4000 dollars par patient/année du fait de la réduction des événements thrombo-emboliques et des complications hémorragiques (48).

4. Auto-mesure

Par analogie avec la mesure ambulatoire de la tension artérielle ou encore la gestion par le patient diabétique de son traitement par insuline en fonction des valeurs de la glycémie capillaire (53) ; la mesure de l'INR par le patient lui-même grâce à un dispositif miniaturisé semble favoriser le maintien de l'INR dans la zone cible ; en témoigne d'ailleurs la récente méta-analyse (54) publiée en avril 2011. Mis à part la stabilité de l'INR, elle met en évidence une diminution de la mortalité et une diminution de l'incidence d'événements hémorragiques ou thrombo-emboliques.



Intérêt de l'auto-mesure de l'INR sur les hémorragies graves (54)



Intérêt de l'auto-mesure de l'INR sur la mortalité (54)

Cependant tous les articles à ce sujet insistent sur le fait que les patients pouvant bénéficier

de ce type de prise en charge sont « sélectionnés ». En effet tous les patients inclus dans ce type d'étude doivent être autonome et formés à l'utilisation du dispositif d'auto-mesure de l'INR. Ainsi cette méthode de stabilisation de l'INR par l'auto-mesure ne s'adapterait pas, par exemple, aux patients mal-voyant, souffrant d'un impotence des mains en lien avec une pathologie rhumatismale, ou encore aux patients souffrant de troubles cognitifs.

Notons qu'en France, seuls les enfants sous AVK peuvent bénéficier d'un remboursement des dispositifs d'auto-mesure de l'INR par la Sécurité Sociale.

Même si ces deux solutions semblent améliorer la gestion du patient sous AVK, elles n'en restent pas moins des initiatives peu répandues malgré la volonté des autorités de sécuriser le traitement par AVK. D'autres initiatives ont également vu le jour mais restent assez confidentielles. Il s'agit du rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients sous AVK (55) (56) ou la création à Rouen d'un centre de suivi et de conseils des traitements anticoagulants (CSCTA) (57). Soulignons enfin les efforts de l'association « AVK control » (58) pour soutenir tous les patients sous AVK.

III. BUT DE L'ETUDE

Le but de cette étude est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques des patients sous AVK consultant au SAU de Nantes et d'apprécier la pertinence de ce traitement anticoagulant.

IV. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective descriptive mono-centrique, s'efforçant d'inclure tous les patients traités par AVK et consultant au SAU de NANTES.

A) Critère d'inclusion

Le seul critère d'inclusion était que le patient soit traité par AVK.

B) Modalités d'inclusion :

Un « formulaire papier » (cf ANNEXE) identifiable était placé par les infirmières d'accueil et d'orientation (IAO) avec le dossier administratif des patients traités par AVK consultant aux SAU de Nantes.

Le personnel médical (internes et séniors) informé par courriel de ce travail, choisissait de

remplir ce « formulaire papier » ou de remplir un formulaire en ligne (LimeSurvey V.1.91) accessible de tous les postes du CHU de Nantes à la date du 10 mai 2011. De plus, les externes en pharmacie s'assuraient de l'exhaustivité de la remise des questionnaires aux médecins.
Des cartes comportant les modalités d'accès au formulaire en ligne ont personnellement été remises aux internes du SAU lors des premiers jours de mai 2011.

C) Période d'inclusion :

La période d'inclusion s'est étalée du 17 janvier au 1 juillet 2011.
Le personnel médical avait pour consigne de n'inclure les patients que de 8h à 18h les jours ouvrés afin de ne pas déstabiliser le fonctionnement du service.

D) Saisie des données :

Les données issues des « formulaires papier » ont été saisies manuellement grâce à la version en ligne du formulaire.

Les données issues des deux modes de saisie ont ensuite été explantées vers un tableur.

Nous avons exclu tous les dossiers incomplets, quelle que soit la raison (patients in-interrogeables et dossier mal saisis)

Les données ont été interprétées grâce au logiciel Calc (OpenOffice.org 3.3.0).

V. RÉSULTATS

Nous avons inclus 172 patients. Les formulaires papiers ont été utilisés dans 96,5% des inclusions. Parmi ces patients, 8 n'ont pas été interrogeables. Les raisons étaient une confusion ou une aphasie. Ces dossiers ont été exclus de la base de données. Par ailleurs 7 patients ont été inclus deux fois. Pour 2 d'entre eux il s'agit de 2 inclusions lors de 2 passages différents au SAU. Nous avons exclus les dossiers les plus récent pour les patients s'étant présenté 2 fois au SAU ainsi que les dossiers issus des saisies les plus récentes pour les patients inclus 2 fois lors du même passage au SAU. Enfin 11 dossiers n'étant pas complets, ils ont été exclus de la base de données.

Notre analyse a donc porté sur un total de 146 patients. La population ainsi constituée est composée de 53% d'hommes et de 47% de femmes (sex ratio = 1,12).

Cette population est très majoritairement âgé puisque 84% (n = 122) des patients ont plus de 70 ans. L'INR de ces patients âgés est dans 50 % des cas hors de la zone d'INR-cible (36% ,n = 44 ont un INR au-dessus ; 14 %, n = 17 ont un INR en dessous). Ces patients de plus de 70 ans sont pour 48% (n = 59) d'entre eux parfaitement autonomes. Ils vivent à domicile pour 57 d'entre eux. Tous les patients (n = 20) vivant en institution et participant à cette étude ont plus de 70 ans.

Les patients de moins de 70 ans (16%, n = 24) ont un INR en zone cible pour 10 d'entre eux (42% des moins de 70 ans).

Au total les patients ayant un INR en zone cible au SAU sont 71, soit 49% de la population total étudiée.

Les patients ont été adressés au SAU de Nantes pour 41% d'entre eux par leur médecin traitant. Le centre 15 intervenant dans 34 % des cas. Le reste des cas se distribuant entre les patients adressés par un autre médecin que le médecin traitant (12%) et les patients consultant au SAU de leur propre chef (13%).

Les patients vierges des antécédents que nous avons choisis d'étudier représentent 45% (n = 65) de la population étudiée. Les patients ayant des antécédents de chutes sont au nombre de 25 (17%), 18 ont déjà été hospitalisé pour ce motif. Les patients atteints de troubles mnésiques représentent 9% (n = 13) de cette population. Ceux atteint d'insuffisance rénale en représentent 14% (n = 20). L'insuffisance hépatique touche 2% (n = 3) de ce groupe de patient.

	n	%
Aucun antécédent	65	45
Chutes	25	17
Troubles mnésiques	13	9
Insuffisance rénale	20	14
Insuffisance hépatique	3	2
Chutes et troubles mnésiques	10	7
Insuffisance rénale et chutes	6	4
Insuffisance Rénale et troubles mnésiques	2	1
Insuffisance rénale troubles mnésiques et chutes	1	1

Antécédents des patients inclus.

Parmi les 26 patients souffrant de troubles mnésiques seuls ou accompagnés d'un ou de plusieurs des antécédents que nous avons choisi d'étudier, 5 patients vivent seuls à domicile et sans aides. Ils ont tous plus de 70 ans et l'INR aux urgences est en zone cible pour 3 d'entre eux. Il est au dessus de la zone-cible pour les 2 autres patients.

Le dernier prescripteur de l'AVK est dans 89% (n = 130) des cas le médecin traitant du patient.

Les indications du traitement par AVK sont détaillées dans le tableau suivant et réparties par tranche d'âge.

	Age en années					
Indications	< 40 ans	40-49	50-59	60-69	70-79	> 80 ans
FA, Flutter			1	6	29	61
Prévention MTEV		3	2	1	3	7
TT MTEV	2		1	1	1	4
PV mécanique mitrale				1		1
PV mécanique aortique	1		1	1	2	
PV + FdR AVC					1	
FA, Flutter + Prévention MTEV						1
FA, Flutter + TT MTEV						1
PV mécanique mitrale et aortique					2	
PV mitral et aortique, FA, ATCD d'AVC					1	
NSP			1	2	4	2
Autres					2	
Total	**3**	**3**	**6**	**12**	**45**	**77**

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TT : traitement ; PV : prothèse valvulaire ;
ATCD d'AVC : antécédents d'AVC;F dR AVC : facteur de risque d'AVC ; NSP : ne sais pas

Indications du traitement par AVK en fonction de la tranche d'âge (valeurs absolues).

On dénombre au sein des patients anticoagulés par AVK dans le cadre de la prévention de la MTEV, un déficit en Proteine C, un déficit en proteine S, un syndrome néphrotique, un syndrome de Cockett, et un syndrome myéloprolifératif.

Sous la mention « NSP » se trouvent les patients dont les investigateurs n'ont pu déterminer l'indications du traitement par AVK.

Les 2 patients pour lesquels une autre indication que celles retenues dans notre questionnaire sont : une patiente, en rythme sinusal, venant de bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique par bio-prothèse à qui les AVK ont été initialement prescrits pour 3 mois et un patient souffrant de thromboses à répétition d'un pontage artériel.

Les molécules employées sont pour 84% de la fluindione (Previscan®) ; 7% de l'acénocoumarol (Sintrom® et Mini-Sintrom®) et seulement pour 9% de la warfarine

(Coumadine®). Nous n'avons dénombré que 24 patients (16%) se déclarant comme ayant recours à l'auto-médication ; ils sont dans la zone de l'INR-cible dans 58% des cas (n = 14). Les patients ne s'auto-médiquant pas sont au nombre de 122, ils représentent 84% de la population générale étudiée ; 46 % d'entre eux sont dans la zone d'INR cible.

Les patients connaissant le nom de la molécule AVK ou son nom commercial représentent 67 % de la population (n = 98). La posologie du traitement par AVK est connue par 64% (n = 94) de la population étudiée. La posologie est variable au cours du temps dans 37% des cas.

En moyenne les patients que nous avons inclus prennent 7 autres médicaments que leurs AVK (ds = 3,4 ; de 0 à 16 co-prescriptions). Nous avons dénombré 80 patients dont le nombre de co-prescriptions est supérieur ou égal à 7 (soit 55 %). La moitié de ces patients ont un INR en zone-cible. Cinquante-trois pour-cents des patients qui prennent strictement moins de 7 autres médicaments que leurs AVK ont un INR en zone-cible. Les patients de plus de 70 ans représentent 89% du groupe de patients prenant plus de 7 autres traitements que leurs AVK et 77% du groupe de patients en prenant moins.

L'anticoagulation par AVK a commencé il y a plus d'un an pour 127 des patients que nous avons inclus (89%). Quatre-vingt cinq pour-cents de ces patients ont plus de 70 ans.

Les patients connaissant l'indication pour laquelle ils sont sous AVK sont 75 (51%). L'INR cible est connue par 79 patients (54%).

Le questionnaire comptait 5 items choisis pour refléter la connaissance qu'ont les patients de leur traitement anti-coagulant. Ces items sont les suivants :

- Le patient signale-t-il la prise d' AVK quand il est interrogé sur son traitement ?
- Effets anticoagulants (anti-thrombotiques) connus du patient.
- Propriétés pro-hémorragiques connues du patient.
- Connaissance du patient de ce qu’est l’INR (marqueur de « fluidification »).
- INR antérieur le plus récent connu du patient.

Chaque réponse affirmative à l'un de ces items s'est vue attribuée un point. En faisant la somme de ces points nous avons obtenu un score de connaissance du traitement par AVK (SCORE AVK).

	SCORE AVK						**Total**	
	0-1 pt		2-3 pts		4-5 pts			
INR aux urgences	n =	*%*	n =	*%*	n =	*%*	**n =**	***%***
Au-dessus de la zone cible	18	*12*	11	*8*	27	*18*	**56**	***38***
En cible	21	*14*	21	*14*	29	*20*	**71**	***49***
En-dessous de la zone cible	9	*6*	3	*2*	7	*5*	**19**	***13***
Total	**48**	*33*	**35**	*24*	**63**	*43*	**146**	***100***
nbre de plus de 70 ans	*48*		*30*		*44*		*122*	
patients seuls à domicile et sans aides	5		14		33		52	

Connaissance du traitement par AVK (SCORE AVK) et INR au SAU. (Valeurs exprimées en valeurs absolues et en pourcentage du nombre total de patients).

Le groupe semblant le moins bien connaître son traitement est composé à 100% de patients de plus de 70 ans dont 5 sont seuls à domicile, sans aides ; l'un d'entre eux souffrant en plus de troubles mnésiques.

Dans 62% des cas (n = 91) le patient déclarait prendre lui même son traitement. L'administration du traitement anticoagulant est réalisé pour les 55 patients restant par un tiers : dans 60% des cas d'administration par un tiers, par une infirmière ou une auxiliaire de vie ; dans 22% des cas d'administration par un tiers, par le conjoint ; dans 13% des cas d'administration par un tiers, par les enfants. Trois des patients (5%) interrogé sur sujet ont un autre mode d'administration de leur traitement que ceux proposés dans le questionnaire sans qu'il n'ait été possible de savoir *a posteriori* de quoi il s'agissait.

Les patients se déclarant observant sont au nombre de 135 (92%). Les patients se déclarant mauvais observant concernent 2% des cas (n = 3) tandis que les patients ayant répondu « ne sais pas », pour lesquelles la bonne observance ne peut qu'être remise en question sont au nombres de 8 (5%). Six d'entre eux bénéficiant de l'administration de leur traitement par un tiers.

Concernant les patients qui ont déclaré être observants (n = 135 ; 92% de la population totale étudiée), notons que 45 d'entre eux (33%) ont un INR en zone cible lors de leur passage au SAU alors qu'ils s'administrent eux-même leur traitement. Seuls 16% des patients se déclarant observant ont un INR en zone cible lorsque c'est un tiers qui leur administre leur traitement.

Patients se déclarant observant n =135

	Administration					
	Par le patient		Par un tiers		**Total**	
INR aux urgences :	n =	*%*	n =	*%*	n =	%
Au-dessus de la zone cible	34	*25*	17	*13*	**51**	**38**
En zone cible	45	*33*	22	*16*	**67**	**50**
En dessous de la zone cible	9	*7*	8	*6*	**17**	**13**
Total	**88**	***65***	**47**	***35***	**135**	**100**

Mode d'administration des AVK et INR au SAU chez les patients se déclarant observant (valeur exprimées en valeurs absolues et en pourcentage du nombre de patients se déclarant observant).

Il a été possible de connaître le statut de l'INR antérieur à celui pratiqué aux urgences pour 71 des 146 patients inclus soit 49% de la population globale de cette étude. Parmi ces patients, 28 (soit 39%) avaient un INR en zone cible aux urgences et lors de la mesure antérieure la plus récente.

Trente-trois des patients que nous avons inclus (22%) ont déjà été victime d'hémorragies avant leur passage au SAU de Nantes, dont les 2/3 environ (n = 23) étaient déjà sous AVK ; soit 16% de la population étudiée

Le motif de consultation était une pathologie indépendante du traitement par AVK dans 72% (n = 105) des cas. Dans cette sous-population l'INR aux urgences était en zone cible dans 52% (n = 55) des cas. Trente-sept de ces patients adressés pour une pathologie indépendante du traitement par AVK ont un INR au-dessus de la zone cible (35%) et 13 (12%) en dessous de la zone cible.

Les patients adressé pour un motif en lien avec le traitement AVK constituent 28% (n = 41) de la population étudiée. Il s'agit pour 2 d'entre eux de la prise en charge d'un surdosage isolé. Les 39 autres étant adressés pour la prise en charge d'une complication hémorragique du traitement. Ils représentent 27% de la population totale. L'INR de ces patients adressé pour un motif en lien avec le traitement par AVK est pour 19 d'entre eux au-dessus de la zone-cible. L'iNR est en zone-cible pour 16 et en dessous pour 6.

Concernant l'ensemble de la population étudiée, les AVK ont été antagonisés dans 22 cas (15%). De la vitamine K *per os* a été administrée à 6 patients adressés pour une pathologie indépendante des AVK et à 6 patients adressés pour un motif en lien avec leur traitement anticoagulant. De plus, 5 de ces patients ont reçu de la vitamine K intra-veineuse. Des

concentrés de complexe prothrombinique (CCP) ont été administrés à 4 patients sans co-prescriptions de vitamine K. Ces 4 patients ont été adressés pour prise en charge d'un accident hémorragique. L'INR de 3 de ces patients était supérieur à la zone-cible d'INR, un patient avait un INR en zone cible. L'un des ces patients ayant bénéficié de CCP était victime d'une hémorragie intra-cérébrale. Enfin un patient a bénéficié d'une injection de vitamine K IV et de la perfusion de CCP. Par ailleurs huit transfusions de concentrés de globules rouges ont été prescrites.

Au total 19 patients ont une hémorragie grave. Il s'agit des patients pour lesquels une transfusion a été prescrite OU des patients ayant reçu une perfusion de CCP OU des patients victimes d'une hémorragie cérébrale OU dont l'état nécessitait une intervention chirurgicale. Seize de ces patients ont plus de 70 ans.

VI. DISCUSSION

Pour commencer, arrêtons nous sur la puissance de cette étude. Il s'agit certes d'une étude prospective mais nous avons pleinement conscience que le mode de recrutement des patients sous AVK n'a pu être exhaustif. De manière à ne pas perturber le fonctionnement du SAU de Nantes, nous avions d'emblée choisi de n’inclure les patients sous AVK qu'aux heures ouvrables les jours de semaine. Par ailleurs, bien que non quantifiés, plusieurs patients n'ont pas été inclus. La charge de travail au SAU associée à la durée de remplissage de ce questionnaire ont certainement eu raison de plusieurs inclusions. Une autre conséquence du mode d'inclusion est que le nombre de patients victime d'hémorragie grave ou de surdosage a certainement été sous-estimé dans cette étude. Il s'agit en effet de patients nécessitant une attention toute particulière de la part des cliniciens. De plus le temps présumé de prise en charge de ces patients n'a très probablement pas laissé de temps disponible au remplissage des questionnaires de notre étude.

Pour expliquer le faible taux de remplissage des questionnaires en ligne nous pouvons formuler plusieurs hypothèses. Premièrement, la date de mise en service de ce mode de saisie des données a été tardive par rapport au début de l'étude. Ensuite, plusieurs saisies de données ont certainement été interrompues volontairement par l'investigateur du fait d'items auxquels il était obligé de répondre pour accéder à la suite du questionnaire. Enfin, certains, habitués au « formulaire papier » n'ont peut-être pas souhaité changer leurs habitudes. Nous pensions que la saisie en ligne des formulaires serait un mode aisé voire ludique d'acquérir les informations nécessaire à notre étude. Nous avons été déçu de voir à quel point ce type de recueil de

données n'est pas encore rentrés dans les mœurs. Malgré tout, le formulaire en ligne aura permis la saisie informatique de tous les dossiers « papiers » facilitant ainsi le traitement informatisé des données.

La population que nous avons étudiée est très majoritairement âgée, ce qui est en rapport avec les données actuelles de la littérature (43)(59). On peut expliquer cette constatation en se basant sur différents faits. Premièrement les troubles du rythme supra-ventriculaires nécessitant une anticoagulation par AVK, et qui sont l'indication la plus fréquente de ce type de traitement, sont le reflet exact du vieillissement de l'organisme(10)(60)(61). De plus, le risque de MTEV (62) et de pathologies valvulaires augmentent largement avec l'âge. Notons d'ailleurs que le vieillissement de la population continuera d'accroître au fil du temps, le nombre de ces patients. La littérature fourmille de références à propos de l'anticoagulation de ces personnes âgées (63)(64)(65).

Si l'anticoagulation des personnes âgées fait l'objet de tant de publications c'est qu'elle pose de nombreux problèmes. En effet, nous avons vu que l'âge lui-même est un facteur de risque hémorragique et que certaines pathologies liées au vieillissement le sont également (13). Mais les spécificités gériatriques font de l'anticoagulation des personnes âgées un vrai challenge (66) : le métabolisme et la fonction rénale sont altérés, les fonctions cognitives ne sont pas toujours compatibles avec la prise médicamenteuse et l'observance, les chutes et la perte d'autonomie conduisent à la plus grande prudence (63). De ce fait, le nombre de patients âgés sous AVK est certainement inférieur à ce qu'il devrait être en se référant aux recommandations de sociétés savantes. Par exemple, en ne considérant que la FA, on se rend compte que le nombre de patients sous AVK diminue quand l'âge augmente : entre 65 et 70 ans, 75 % des patients reçoivent des AVK, 59 % entre 70 et 80 ans, 45 % entre 80 et 90 ans, 24 % au-delà de 90 ans. Parallèlement, la proportion de patients traités par aspirine augmente : 20 % entre 65 et 70 ans, 45 % au-delà de 80 ans, 65 % au-delà de 90 ans (67). L'explication de ce phénomène est une sur-estimation du risque hémorragique sous AVK, une sous-estimation du risque embolique et une sous estimation des complications hémorragiques sous aspirine (68). Il a également été démontré que le risque hémorragique est multiplié par 7 à partir de 6 prescriptions (33) et l'on sait que les ordonnances des patients âgés et souvent polypathologiques sont longues.

En suivant ce même type de raisonnement il est légitime de penser que les AVK sont globalement sous-prescrit, de manière de plus en plus prononcée à mesure que les patients

sont plus âgés ou fragiles.

Or les antécédents de chutes, ou la présence de facteurs de risque de chutes ne devraient pas conduire systématiquement à l'arrêt ou la non-prescription des AVK. Il a été calculé qu'un patient en FA devrait chuter 295 fois par an pour que le risque d'hématome intra-cérébral devienne supérieur au bénéfice que procurent les AVK en termes de prévention embolique (69). En revanche, il est nécessaire d'évaluer les facteurs de risques de chutes puisqu'on a montré qu'une prise en charge préventive multifactorielle des patients chuteurs limite, de manière tout à fait significative, le risque de récidive (70).

De même l'altération des fonctions cognitives ne devrait pas systématiquement limiter la prescription des AVK quand on sait que la FA semble un facteur de risque de démence vasculaire et de maladie d'Alzheimer (71). Par contre, il serait très risqué d'instaurer ou de maintenir une anticoagulation chez un patient dont l'altération des fonctions cognitives serait débutante ou passée inaperçu. Il conviendrait donc d'intégrer les soignants et la famille de ce type de patient à la gestion du traitement anticoagulant en leur proposant l'éducation thérapeutique nécessaire.

La littérature révèle donc que l'anticoagulation par AVK est une préoccupation constante du prescripteur.

Nos résultats, indiquant que chacun des patients que nous avons inclus est sous AVK pour une indication médicale pertinente, sont en faveur du fait que cette préoccupation existe sur le terrain. En revanche, nous ne savons pas combien de patient admis sans AVK auraient du être traités. En d'autres termes, nous n'avons pas mesuré la sous-prescription des AVK. Par ailleurs, six des patients que nous avons inclus ne devraient vraisemblablement pas se voir prescrire ces anticoagulants. Il s'agit des 5 patients souffrant au moins de troubles mnésiques, vivant à domicile et sans aides auquel s'associe le patient de plus de 70 ans qui fait partie du groupe de patient dont les connaissances sur le traitement par AVK sont les plus faibles. Il ne s'agit certes que d'une petite frange de la population que nous avons étudié (4%), mais à l'échelle de tous les patients français sous AVK , de 600 000 à 900 000, ce chiffre représente de 24 000 à 36 000 patients. Certes notre étude est loin d'être assez puissante pour se permettre une telle extrapolation mais la vue de ces chiffres doit néanmoins conduire à une réflexion selon laquelle la prescription d'AVK devrait intégrer, pour chaque patients des données sociales.

Nos résultats suggèrent la place pré-éminente du médecin traitant dans la gestion du

traitement par AVK. Et même si la Fédération Nationale des Infirmiers trouve, à juste titre, « alarmant » que ce soit les secrétaires médicales qui gère le traitement (72), le médecin traitant est au cœur du dispositif de surveillance et d'éducation des patients sous AVK et très certainement une des clés de la réussite du traitement par AVK.

Les deux patients adressés pour surdosage asymptomatiques l'ont été par leur médecin traitant. Or la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 (73) recommande de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet. De plus 4 des patients inclus ont bénéficier de l'administration de CCP sans co-prescription de vitamine K. Il s'agit là d'une pratique non conforme au recommandations de 2008 de la HAS sur la prise en charge des surdosages et hémorragies graves des patients sous AVK (73). Même si notre étude n'avait pas pour but d'étudier les pratiques professionnelle au SAU du CHU de Nantes, force est de constater que les recommandations en la matière ne sont pas encore parfaitement suivies. S'agissant d'un médicament dérivé du sang avec les risques et le coût qui en découle, ce mésusage est préjudiciable au patient et aux finances du service.

Nous avons d'ailleurs choisi l'INR mesuré aux SAU comme témoin de la réussite du traitement par AVK. Il est clair que cela ne reflète cette réussite qu'à un instant donné. L'idéal pour mieux l'appréhender serait de suivre dans le temps les patients que nous avons recruté et d'évaluer d'autres paramètres comme la survenue de complications thrombo-embolique et/ou hémorragique, les variations de l'INR.

Comme nous l'avons vu, l'éducation des patients sous AVK est, selon la littérature, une des clés de la réussite du traitement par AVK. Nous avons donc quantifié les connaissances qu'ont les patients sous AVK de leur traitement grâce au SCORE AVK. Malgré le principal défaut qu'on peut lui trouver, à savoir de ne pas être un score éprouvé dans la quantification des connaissances des patients sous AVK vis-à-vis de leur traitement, il permet néanmoins de tirer quelques enseignements. En effet les patients connaissant le moins bien leur traitement sont tous âgés de plus de 70 ans. Selon nous, le déclin cognitif des personnes âgés ne doit pas être le seul facteur expliquant cette donnée. Pour commencer nous pouvons nous interroger sur le mode de recueil des données qui ont servi à établir ce score : les personnes âgées sont les patients consultant au SAU qui sont le plus désorientées par leur environnement, l'organisation du service et le manque de confort. Les réponses aux questions posées auraient donc pu être altérées par ces éléments. Plus probablement, et puisque les indications d'un traitement par AVK sont souvent les conséquences du vieillissement, le traitement par AVK, ses ajustements posologiques fréquents et les contrôles biologiques itératifs sont-ils ressentis

comme plus pénibles par la personne âgée. Celle-ci se sentant moins concernée par son traitement du fait d'une acceptation du vieillissement voire de la mort, d'un entourage de plus en plus présent à mesure qu'elle vieillit et qui gère les AVK et d'une inadéquation entre le langage technique médical et sa compréhension de la nécessité de ce traitement. Ces facteurs altèrant la transmission des connaissances inhérentes au traitement par AVK lors des « séances » d'éducation thérapeutique.

De manière assez surprenante, nos résultats montrent que l'INR est plus fréquemment en zone cible chez les patients se déclarant observant et s'administrant eux-même leur traitement que lorsque l'administration est réalisée par un tiers. Nous ne pouvons que nous interroger sur cette donnée en l'absence d'explication évidente. Peut-être que les patients s'administrant eux-même leur traitement respectent plus facilement la consigne de prise à heure fixe de leur traitement que des personnels para-médicaux en institution ou en ville soumis aux impératifs de leur profession ? Peut-être que les tiers dont nous parlons ont plus de difficultés à répercuter les modifications posologiques prescrites par le médecin référent (confusion entre les différents patients dont-ils s'occupent, déformation des propos du médecin traitant, inattention...) ? Quelle que soit l'explication de cette donnée, il en découle la nécessité d'éduquer ces tiers à la bonne gestion du traitement anticoagulant par AVK des patients dont ils s'occupent.

Même si de nouveaux anticoagulants sont annoncés, les AVK resteront encore longtemps utilisés. Outre le fait qu'ils sont prescrits depuis plusieurs dizaines d'années le fait que les effets des AVK puissent être quantifié restera un argument de poids dans la sécurisation de ce traitement.

Ces nouveaux anticoagulants sont dirigés vers une cible spécifique, la thrombine (pour le dabigatran) et le facteur Xa (pour le rivaroxaban et l'apixaban). Leur profil pharmacocinétique prévisible permet leur administration à dose fixe sans surveillance systématique de la coagulation. Néanmoins, leur activité anticoagulante doit pouvoir être évaluée dans certaines circonstances : intervention chirurgicale urgente, traumatisme crânien …ou chez certains patients : inefficacité clinique, accident hémorragique, évaluation de la compliance…

Ils entraînent des allongements modérés du TCA et du temps de Quick . Il n’y aura pas lieu de modifier le traitement sur ces anomalies biologiques isolées.

Le dabigatran allonge le TCA, le temps de Quick et le temps de thrombine.

Le TCA n’est pas adapté pour la surveillance des traitements par les inhibiteurs directs de la

thrombine car il donne des résultats variables en fonction du réactif utilisé.

Le temps de Quick n'est pas recommandé car il varie avec le réactif de thromboplastine utilisé.

Le temps d'écarine qui transforme la prothrombine en meizothrombine est plus prometteur. La meizothrombine, qui s'autocatalyse en alpha-thrombine, possède une activité coagulante moins puissante que l'alpha-thrombine. Les inhibiteurs directs de la thrombine sont en mesure d'inhiber la meizothrombine ; en revanche, l'antithrombine et l'HNF sont quasiment dépourvues d'effet sur celle-ci. On observe une bonne corrélation entre les valeurs du temps d'écarine et la concentration en inhibiteurs de la thrombine.

Le temps de thrombine calibré avec le dabigatran donne des résultats parfaitement corrélés à la concentration plasmatique en dabigatran.

Une méthode chromogénique de dosage de l'activité anti-IIa peut être mise au point.

Concernant le rivaroxaban, l'allongement du temps de Quick qu'il provoque varie avec le réactif de thromboplastine utilisé. Cependant, la relation entre l'allongement et la concentration du médicament est linéaire.

La mesure de l'activité anti-Xa , par méthode chromogénique, devrait être prochainement disponible en utilisant comme étalon le rivaroxaban.

Notons par ailleurs que la thrombinographie semble être en mesure de fournir un monitorage biologique de ces nouvelles molécules (74).

Ces nouveaux anticoaguants oraux, baptisés PRADAXA® pour le dabigatran et XARELTO® pour le rivaroxaban ont déjà eu leur AMM européenne et un avis favorable de la commission de transparence en prophylaxie primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (75)(76). La gestion péri-opératoire de patients recevant ce type de molécules a d'ailleurs fait récemment l'objet de récente proposition par le GEHT et le GIHP (77).

De plus, la Food and Drugs Administration américaine a autorisé la prescription du dabigatran dans la prévention du risque thrombo-embolique chez les patients en fibrillation atriale (78). L'*European Medicines Agency* vient de donner l'AMM européenne dans cette indication suite aux résultats de l'étude RE-LY (79). Cette étude a montré l'intérêt du dabigatran dans la prévention du risque thrombo-embolique en contexte de FA. Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de deux doses de dabigatran *per os* (110 mg

deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour) au traitement conventionnel par AVK (warfarine) pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez 18 113 patients ayant une FA. À la plus faible dose, le dabigatran remplit le critère de non infériorité tandis que la dose de 150mg deux fois par jour est statistiquement supérieure aux AVK. La tolérance du dabigatran était très bonne : les saignements étaient comparables pour la dose élevée de dabigatran et réduits de 20 % avec la dose de dabigatran de 110 mg. Le dabigatran, aux deux posologies étudiées était associé à moins d'hémorragies majeures, en particulier intra-cérébrales, que la warfarine. De même, l'étude RECOVER (80) ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des thromboses veineuses profondes en relais du traitement anticoagulant parentéral curatif. En effet, dans une étude de non infériorité, en double aveugle, le dabigatran administré *per os* à la dose fixe de 150 mg×2 par jour s'avère aussi efficace et sûr que la warfarine (INR 2–3) pour la prévention des récidives dans le traitement des thromboses veineuses profondes. Ainsi le dabigatran vient directement concurrencer les AVK dans les indications les plus fréquentes de prescription des anticoagulants oraux.

Concernant le rivaroxaban, c'est l'étude RECORD, et notamment RECORD 3 (81) qui est à l'origine de l'obtention de l'AMM dans la prévention de la MTEV après une arthroplastie programmée de genou et de hanche. En effet cette étude incluaient 2531 patients opérés d'une prothèse totale de genou randomisés pour recevoir de l'enoxaparine (40 mg en sous-cutané) ou du rivaroxaban (10 mg *per os* en une seule prise). Il a été montré de manière significative la supériorité de cette nouvelle molécule par rapport à la HBPM au regard d'un critère de jugement composite associant thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires non fatales et décès 13 à 17 jours après la chirurgie. Par ailleurs les hémorragies graves et non-graves étaient comparables dans les 2 groupes.

Le rivaroxaban a également été testé contre la warfarine dans l'étude ROCKET-AF (82). Il s'agit d'un essai en double aveugle ayant inclus 14264 patients en FA non-valvulaire et randomisés pour recevoir de la warfarine ou du rivaroxaban à la dose de 20 mg en une seule prise *per os.* Le rivaroxaban s'est révélé non-inférieur à l'AVK de référence quant à la survenue d'accidents thrombo-emboliques. Il n'a également pas été démontré de différences en termes de complications hémorragiques majeures entre les 2 groupes avec une diminution du nombre d'hémorragies intra-crâniennes dans le groupe rivaroxaban

Enfin, une autre nouvelle molécule anti-Xa, l'apixaban et baptisée ELIQUIS®, a récemment reçu l'autorisation de la commission européenne du médicament pour la prévention de la

MTEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une arthroplastie programmée de hanche ou de genou grâce aux études ADVANCE-2 (83) et ADVANCE-3 (84). L'étude ARISTOTLE (85) a comparé cette nouvelle molécule à la dose de 5 mg en une seule prise à la warfarine dans un contexte de FA. Dans cet essai randomisé en double aveugle 18 201 patients ont été inclus. L'apixaban s'est révélé supérieur à la warfarine dans la prévention de l'AVCi et des embolies systémiques, causant moins d'hémorragies et moins de décès.

Même si ces molécules sont très attendues les AVK n'ont pas fini d'être prescrits. D'abord parce qu'aucune de ces molécules n'a été testées dans le cadre de prothèses valvulaires. Ensuite même si aucune recommandations à ce sujet n'est encore parue ; certains experts n'envisage ces nouvelles thérapeutiques dans les indications qui sont les leurs uniquement pour les patients dont l'équilibre du traitement par AVK est problématique (86). De plus, compte tenu des métabolismes respectifs de ces molécules, (le dabigatran est essentiellement éliminé par voie rénale tandis que le rivaroxaban est éliminé par voie rénale et hépatique) Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et de la molécules opportune dans cette situation ne fait pas pas de ces molécules prometteuses des anticoagulants sans risques. Un autre risque que constitue ces nouvelles molécules est l'absence d'antidote spécifique. Ainsi, même si un des grands avantages de ces molécules est l'absence de surveillance biologique, les patients qui bénéficieront de ces traitements n'auront pas moins besoin d'actes chirurgicaux urgents et ne seront pas moins soumis au complications hémorragiques que lorsqu'ils étaient sous AVK. Enfin, le coût de ces molécules est également à prendre en compte : le prix journalier de ce type de traitement sera certainement bien supérieur au prix d'une journée de traitement par AVK. Certains estiment cependant que l'écart de prix sera compensé par les économies réalisées en supprimant la surveillance biologique et en diminuant le coût de prise en charge des complications hémorragiques. En l'absence d'analyse pharmaco-économique française sur le sujet, la plus grande prudence est de mise.

Il est donc légitime de proposer des axes d'améliorations concernant le traitement par AVK. Le principal axe d'amélioration concerne l'éducation thérapeutique des patients bénéficiant de ce type de traitement, qu'il s'agisse de patients naïfs de tout traitement anticoagulant ou de patients déjà sous AVK. Nous proposons donc la mise en place d'un protocole d'éducation thérapeutique dans les services du pôle urgences du CHU de Nantes. Idéalement, chaque patient sous AVK et quel que soit la durée du traitement passé ou à venir, devra bénéficier

d'une consultation d'éducation thérapeutique. A cette occasion, un équivalent du livret actuel adapté à l'acuité visuel des patients agés sera remis. La version actuelle du livret n'est lisible que par 2/3 des patients de plus de 75 ans (87). Nous proposons aussi que les proches des patients bénéficiant d'un traitement par AVK assistent aussi à cette consultation. Notre étude suggérant que l'administration de l'AVK par un tiers n'est pas gage d'un INR en zone-cible.

Au final la pertinence du traitement par AVK ne fait aucun doute pour tous les patients que nous avons inclus du point de vue de l'indication du traitement. En revanche, nous pensons que l'indication médicale seule ne doit pas être le seul déterminant d'une anticoagulation par AVK. D'autres paramètres doivent s'intégrer à cette décision : la quantification du risque thrombo-embolique, la quantification du risque hémorragique, l'évaluation des fonctions cognitives mais aussi d'autres paramètres sociaux comme le mode de vie et la présence d'aides à domicile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hématologie et transfusion. 2nd ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008.

2. N.Nathan AJ. Trouble de l'hémostase aux urgences. Médecine d'urgence [Internet]. 2007 [cited 2011 Sep 1];25-080-A-20. Available from: http://www.em-select.com/article/61592/resultatrecherche/7

3. Antivitamines K - EM|consulte [Internet]. [cited 2010 Feb 15];Available from: http://www.em-consulte.com/article/866/resultatrecherche/6

4. C.Moreau, V.Siguret, M.-A. Loriot. Antivitamines K ▪ : pharmacologie et pharmacogénétique. Biologie Médicale [Internet]. 2011 [cited 2011 Aug 26];Available from: http://www.em-select.com/article/273291/resultatrecherche/1

5. COUMADINE®- Copyright VIDAL 2011 [Internet]. [cited 2011 Aug 30];Available from: http://www.vidalfastdoc.fr/document/vf560047

6. PRÉVISCAN®- Copyright VIDAL 2011 [Internet]. [cited 2011 Aug 30];Available from: http://www.vidalfastdoc.fr/document/vidp3919

7. SINTROM®- Copyright VIDAL 2011 [Internet]. [cited 2011 Aug 30];Available from: http://www.vidalfastdoc.fr/document/id10757

8. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2010 Aug;31(19):2369–429.

9. Davy J-M, Roubille F, Tri Cung T, Massin F, Crausac F, Raczka F, et al. La fibrillation atriale en 2010 ▪ : un poids croissant sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2010 Dec;59:S4–13.

10. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. The Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):155–66.

11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983–8.

12. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2003 Sep 11;349(11):1019–26.

13. Gage B. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. ACC Current Journal Review. 2001 Dec;10(6):20–1.

14. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk

stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263–72.

15. Guidelines for Antithrombotic Therapy. Pmph Bc Decker; 2008.

16. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and Structural Heart Disease*. Chest. 2008 Jun 1;133(6 suppl):593S -629S.

17. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. JAMA. 2003 Oct 8;290(14):1868–74.

18. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism*. Chest. 2008 Jun 1;133(6 suppl):381S -453S.

19. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch. Intern. Med. 1992 Aug;152(8):1660–4.

20. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. Haematologica. 2003 Dec;88(12):1410–21.

21. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine - recommandations de bonne pratique - AFSSAPS ▪ : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Internet]. [cited 2011 Aug 21];Available from: http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medecine-recommandations-de-bonne-pratique/(language)/fre-FR

22. Authors/Task Force Members, Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2008 Mar;29(18):2276–315.

23. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease*. Chest. 2008 Jun 1;133(6 suppl):454S -545S.

24. GEHT recommandations, thrombophilie, FV leiden, FII2010A, gène Facteur V, gène facteur II, inhibiteurs, antithrombine, protéine C, preotéine S, antiphospholipides, thrombose eveineuse profonde, embolie pulmonaire, enquete familiale, coagulation, grossesse, con [Internet]. [cited 2011 Aug 25];Available from: http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles/Recommandations-GEHT/La-thrombophilie/Le-point-sur-la-thrombophilie-en-2009_88_.html

25. AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des médicaments anti-vitamines K. Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé. Avril 2009.

26. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and

Management of the Vitamin K Antagonists*. Chest. 2008 Jun 1;133(6 suppl):160S -198S.

27. Leblanc R-M. La pharmacogénétique pour mieux prescrire des AVK. Option/Bio. 2010 Oct;21(443):8–8.

28. Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2009 Dec;44(6):273–7.

29. AFSSAPS ▪ : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Internet]. [cited 2011 Sep 13];Available from: http://www.afssaps.fr/content/search?SearchText=livret+avk&ok=Valider

30. Do M-D, Ades F, Sarraf N, Pivette J, Chaslerie A, Bouquet é., et al. Intéraction médicamenteuse anti-vitamines K/antibiotiques en médecine de ville. Médecine et Maladies Infectieuses. 2011 May;41(5):235–41.

31. Castaigne A. Cardiologie. 2nd ed. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2004.

32. Les antivitamine K (AVK) - Mise au point - AFSSAPS ▪ : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Internet]. [cited 2011 Sep 13];Available from: http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Les-antivitamine-K-AVK-Mise-au-point/(language)/fre-FR

33. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. Arch. Intern. Med. 2004 Oct 11;164(18):2044–50.

34. Koo S, Kucher N, Nguyen PL, Fanikos J, Marks PW, Goldhaber SZ. The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. Arch. Intern. Med. 2004 Jul 26;164(14):1557–60.

35. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093–100.

36. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am. J. Med. 1998 Aug;105(2):91–9.

37. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment*. Chest. 2008 Jun 1;133(6 suppl):257S -298S.

38. AFSSAPS. Vous suivez un traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) - les 7 règles d'or (24/09/2008).pdf.

39. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. Br. J. Haematol. 2004 Aug;126(4):557–64.

40. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major

bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. Ann. Intern. Med. 2000 Nov 7;133(9):687–95.

41. Leger S, Allenet B, Calop J, Bosson J. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse ▪ : description du programme Educ'AVK. Journal des Maladies Vasculaires. 2004 Jul;29(3):145–51.

42. Pernod G, Labarère J, Yver J, Satger B, Allenet B, Berremili T, et al. EDUC'AVK: Reduction of Oral Anticoagulant-related Adverse Events After Patient Education: A Prospective Multicenter Open Randomized Study. J GEN INTERN MED. 2008 Jun;23(9):1441–6.

43. H Labrosse, N Vantard, K Garcia, G Leboucher, B Charpiat. Consultation de pharmacie et niveau de connaissance des patients hospitalisés traités par des médicaments anti-vitamine K. [cited 2011 Jul 7];Available from: http://www.em-consulte.com/article/87971/resultatrecherche/5

44. Janoly-Duménil A, Bourne C, Loiseau K, Luauté J, Sancho P-O, Ciancia S, et al. Oral anticoagulant treatment – Evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2011 May;54(3):172–80.

45. Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2006 Jan;55(1):22–6.

46. Leger P et al H. Les cliniques d'anticoagulants. Sang Thrombose et Vaisseaux. 2003;15(6):288–90.

47. Landefeld CS, Anderson PA. Guideline-based consultation to prevent anticoagulant-related bleeding. A randomized, controlled trial in a teaching hospital. Ann. Intern. Med. 1992 May 15;116(10):829–37.

48. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Arch. Intern. Med. 1998 Aug 10;158(15):1641–7.

49. Vous n'AVK [Internet]. [cited 2010 Feb 15];Available from: http://www.masef.com/non-medecins2/vousnavk.htm

50. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet. 1998 Nov 7;352(9139):1505–9.

51. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet. 1996 Aug 17;348(9025):423–8.

52. Carole Émile. INR+™, un nouvel assistant personnel d'aide à la prescription des AVK. [cited 2011 Aug 21];Available from: http://www.em-consulte.com/article/179331

53. Helft G, Blacher J. Automesure de l'INR : pour quels patients ? La Presse Médicale.

2008 Jun;37(6):1069–72.

54. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, Taylor BC, MacDonald R, Rutks I, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann. Intern. Med. 2011 Apr 5;154(7):472–82.

55. Minozzo S, Cambou J-P, Bura-Rivière A, Pujol R, Bastide R. Gestion du patient sous anti-vitamine K : rôle du pharmacien d'officine. Journal des Maladies Vasculaires. 2009 Sep;34:S28–S28.

56. Ratsimbazafy V. Renforcer l'implication dans l'éducation thérapeutique des patients sous AVK. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières. 2008 Nov;4(16):1–1.

57. Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller J-M, Cailleux N, Magne J-C, Soubrane J-C, et al. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. La Revue de Médecine Interne. 2009 Jul;30(7):567–72.

58. AVKcontrol [Internet]. [cited 2011 Sep 7];Available from: http://www.avkcontrol.com/index.html

59. Marie I, Leprince P, Menard JF, Tharasse A, Levesque H. Facteurs de risque de surdosage en antivitamine K (AVK): Etude prospective de 412 patients. La Revue de Médecine Interne. 2011 Jun;32(Supplement 1):S60.

60. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001 May 9;285(18):2370–5.

61. Fang MC, Chen J, Rich MW. Atrial fibrillation in the elderly. Am. J. Med. 2007 Jun;120(6):481–7.

62. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb. Haemost. 2001 Jul;86(1):452–63.

63. Debray et al. Anticoagulation orale en pratique gériatrique ▪ : Oral anticoagulants in the elderly. La revue de médecine interne. 2003;24:107–17.

64. Siguret V, Gouin I. Spécificités du traitement anticoagulant chez le sujet âgé. Revue Française des Laboratoires. 2007 Feb;2007:10–4.

65. Gentric A, Estivin S, Jestin C. Indications des antivitamines K et de l'aspirine chez les sujets âgés en fibrillation atriale. La Revue de Médecine Interne. 2009 Aug;30(8):671–7.

66. simple d'adaptation posologique de la fluindione chez les patients âgés ▪ : Determination of regimen fluindione needed for anticoagulation in the elderly [Internet]. [cited 2011 Sep 7];Available from: https://nomade.etu.univ-nantes.fr/+CSCO+dh756767633A2F2F6A6A6A2E6670767261707271766572706 72E70627A++/science/article/pii/S0248866302007294

67. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the Results of Randomized Trials into Clinical Practice. Stroke. 2006 Apr 1;37(4):1075–80.

68. Pradhan AA, Levine MAH. Warfarin use in atrial fibrillation: A random sample survey of family physician beliefs and preferences. Can J Clin Pharmacol. 2002;9(4):199–202.

69. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch. Intern. Med. 1999 Apr 12;159(7):677–85.

70. Davison J, Bond J, Dawson P, Steen IN, Kenny RA. Patients with recurrent falls attending Accident & Emergency benefit from multifactorial intervention--a randomised controlled trial. Age Ageing. 2005 Mar;34(2):162–8.

71. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. Stroke. 1997 Feb;28(2):316–21.

72. Fédération Nationale des Infirmiers [Internet]. [cited 2011 Sep 12];Available from: http://www.fni.fr/article.php3?id_rubrique=13&id_article=484

73. 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 [Internet]. [cited 2011 Sep 13];Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier

74. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011 May;49:761–72.

75. Haute Autorité de Santé - PRADAXA [Internet]. [cited 2011 Sep 12];Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_698139/pradaxa?xtmc=Pradaxa&xtcr=1

76. Haute Autorité de Santé - XARELTO [Internet]. [cited 2011 Sep 12];Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_748418/xarelto?xtmc=Xarelto&xtcr=1

77. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2011 Sep;30(9):645–50.

78. 2010 - FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation [Internet]. [cited 2011 Sep 12];Available from: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm230241.htm

79. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.

80. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2009 Dec 10;361:2342–52.

81. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. New England Journal of Medicine. 2008;358(26):2776–86.

82. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011 Sep 8;365(10):883–91.

83. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010 Mar 6;375(9717):807–15.

84. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N. Engl. J. Med. 2010 Dec 23;363(26):2487–98.

85. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011 Mar 3;364(9):806–17.

86. Quelles perspectives pour les nouveaux anticoagulants en pathologie cardio-vasculaire ▪ ? | theheart.org en français [Internet]. [cited 2011 Sep 12];Available from: http://www.theheart.org/article/1167815.do

87. Bizard A, Bonnet-Zamponi D, Legrain S. Lisibilité du « Carnet d'information et de suivi du traitement par antivitamine K » par les sujets âgés hospitalisés. La Presse Médicale. 2011 Sep;40:886–8.

ANNEXE

A) Formulaire « papier » de recueil des données

ETUDE PROSPECTIVE DESCRIPTIVE DES PATIENTS SOUS ANTIVITAMINE K (AVK) AUX URGENCES DE NANTES

☐ J'atteste avoir informé le patient de sa participation à cette étude
☐ Notice d'information remise

Note à l'intention des investigateurs : le questionnaire doit être rempli dans sa globalité dans un souci d'exhaustivité. Les items en **gras** doivent impérativement être renseigné auprès du patient.

MOTIF D'ADMISSION :
.....
.....
.....
.....

Etiquette du Patient

☐ adressé pour un accident hémorragique sous AVK
☐ adressé pour pathologie indépendante du traitement par AVK
☐ adressé par le médecin traitant
☐ adressé par Centre 15
☐ adressé par un autre médecin
☐ venu de son propre chef

* : appel au médecin traitant Dr …..... N°Tel :
….....

Le Patient

Age ☐< 40 ans ☐40-59 ans ☐60-69 ans ☐70-79 ans ☐>80 ans

Sexe
☐ masculin
☐ féminin en âge de procréer ☐ oui ☐ non

* **Antécédents** ☐ **insuffisance hépatique**
☐ **insuffisance rénale**
☐ **troubles mnésiques**
☐ **chutes** **Si oui, y a t-il eu hospitalisation ?**
☐ **oui**
☐ **non**
☐ **NSP**

Autonomie

- ☐ **GIR1-2/très dépendant**
- ☐ **GIR3-4/moyennement dépendant**
- ☐ **GIR5-6/peu dépendant**
- ☐ **Autonome**

Lieu de vie

- ☐ **domicile**
- ☐ **institution**

*** Entourage**

- ☐ **vit seul**
- ☐ **vit entouré**
- ☐ **NSP**

*** Aides à Domicile**

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

*** Risque de chute**

- ☐ **oui**
- ☐ **non**
- ☐ **NSP**

Niveau d'étude :

- ☐ Obtention du Certificat d'étude
- ☐ Obtention du Baccalauréat
- ☐ Obtention d'un diplôme de l'Enseignement Supérieur

Ancienne profession :

….....

* Antécédents d'hémorragie

- ☐ oui (si oui le patient était-il sous AVK : ☐ oui ☐ non)
- ☐ non
- ☐ NSP

L'anticoagulation par anti-vitamine K

Le patient signale-t-il la prise d' AVK quand il est interrogé sur son traitement ?

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

Effets anticoagulants (anti-thrombotiques) connus du patient

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

Propriétés pro-hémorragiques connues du patient

- ☐ **oui**

☐ **non**

*** Dernier prescripteur de l'AVK :**

- ☐ **Médecin libéral**
- ☐ **Médecin hospitalier**
- ☐ **Médecin spécialiste**
- ☐ **NSP**

Le patient se souvient-il avoir reçu une information relative à la prescription d'AVK

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

Molécule :

- ☐ fluinidione (Previscan®)
  nom connu du patient ☐ oui ☐ non
- ☐ warfarine (Coumadine®)
  nom connu du patient ☐ oui ☐ non
- ☐ acenocoumarol (Sintrom®, Mini-Sintrom®)
  nom connu du patient ☐ oui ☐ non

Posologie :

- ☐ **quelle posologie ?.....**
- ☐ **connue du patient**
- ☐ **constante d'un jour à l'autre**
- ☐ **variable d'un jour à l'autre**
- ☐ **nécessité de couper les comprimés**

Administration :

- ☐ **par le patient lui-même**
- ☐ **par un tiers, lequel ?**
  - ☐ **conjoint**
  - ☐ **enfant**
  - ☐ **infirmière**
  - ☐ **auxilliraire de vie**
  - ☐ **autre**

Observance déclarée :

- ☐ **oui**
- ☐ **non**
- ☐ **NSP**

Indication :

- ☐ troubles du rythme supra-ventriculaire (ACFA, flutter...)

INR cible : 2-3

- ☐ prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse
  INR cible : 2-3
- ☐ traitement de la maladie thrombo embolique veineuse
  INR cible : 2-3
- ☐ prothèses valvulaires mécaniques en position mitrale
  INR cible : 2,5-3,5
- ☐ prothèse valvulaire mécanique (à ailettes) en position aortique
  INR cible : 2-3
- ☐ prothèse valvulaire avec autre facteur de risque d'AVC
  INR cible : 2,5-3,5
- ☐ NSP

connue du patient ☐ **oui** ☐ **non**

INR cible connu du patient ☐ **oui** ☐ **non**

Connaissance du patient de ce qu'est l'INR (marqueur de « fluidification »)

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

Le patient consigne -t-il ses INR dans son carnet ?

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

INR aux urgences : (si cible inconnue, considérer cible : 2-3)

- ☐ en dessous de la zone cible
- ☐ en zone cible
- ☐ au- dessus de la zone cible

* INR antérieur le plus récent :

- ☐ indisponible
- ☐ disponible

si disponible :
- ☐ en dessous de la zone cible
- ☐ en zone cible
- ☐ au-dessus de la zone cible

- ☐ il y a plus d'une semaine
- ☐ il y moins d'une semaine
- ☐ il y a moins d'un mois
- ☐ il y a plus d'un mois

INR antérieur le plus récent connu du patient

- ☐ oui
- ☐ non

* Fréquence des INR

- ☐ plus d'une fois par semaine
- ☐ une fois par semaine
- ☐ une fois par mois
- ☐ mois d'une fois par mois

*** Début de l'anticoagulation par AVK :**

- ☐ **depuis moins d'une semaine**
- ☐ **depuis moins d'un mois**
- ☐ **depuis plus d'un mois**
- ☐ **depuis plus d'un an**

Co-Presciption :

Auto-médication :

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

* Nombres de médicaments prescrit au total : .....
(en dehors du traitement par AVK)

Présence de substances modifiant le métabolisme des AVK (AINS, Antibiotiques, anti-épileptiques)

- ☐ oui
- ☐ non

*** Introduction récente (< 1 semaine) d'un nouveau médicament**

- ☐ **oui**
- ☐ **non**

Autres modifications de l'hémostase

- ☐ oui
  - anti-agrégant plaquettaire
    - ☐ acide acétyl-salycilique
    - ☐ clopidogrel
    - ☐ prasugrel (Efient)
  - anti-coagulant oral
    - ☐ rivaroxaban (Xarelto)
    - ☐ dabigatran (Pradaxa)
  - ☐ héparine (HBPM, fondaparinux...)
  - ☐ hépatopathie avérée
  - ☐ modifications congénitale de l'hémostase
  - ☐ thrombopénie < 20 G/L
- ☐ non

Prise en charge (PEC) : Ne remplir qu'une seule colonne du tableau ci-dessous

PEC indépendante du traitement par AVK *(ex : chirurgie d'une fracture du col du fémur, pneumopathie...)* colonne à remplir également en l'absence de surdosage	*Adressé pour surdosage <u>isolé</u> ☐* *PEC d'une complication hémorragique ☐* *(ex : Hématome, hématémèse, epistaxis)*
Objet de la prise en charge :	*Type de complication hémorragique :* ☐ *hémorragie cérébrale (HSD, HED, HIP)* ☐ *hémorragie ORL (épistaxis, gingivoragies)* ☐ *hémoptysie* ☐ *hémothorax* ☐ *hématémèse* ☐ *rectorragie* ☐ *hémopéritoine* ☐ *hémorragie des membres* ☐ *autres : .....*
Antagonisation des effets des AVK ☐ *oui* ☐ *par vitamine K po* ☐ *par vitamine K IV* ☐ *par concentré de complexe prothrombinique (CCP) ex-PPSB* ☐ *non*	*Antagonisation des effets des AVK* ☐ *oui* ☐ *par vitamine K po* ☐ *par vitamine K IV* ☐ *par concentré de complexe prothrombinique (CCP) ex-PPSB* ☐ *non*
nécessité d'une intervention chirurgicale ☐ *oui* ☐ *non* *Si oui de quel type s'agit-il ?* .... *Délai de réalisation idéal :* ☐ *Urgence Vitale (< 2h)* ☐ *Urgence Modérée (2-12h)* ☐ *Urgence Différée (> 12h)*	*nécessité d'une intervention chirurgicale* ☐ *oui* ☐ *non* *Si oui de quel type s'agit-il ?* .... *Délai de réalisation idéal :* ☐ *Urgence Vitale (< 2h)* ☐ *Urgence Modérée (2-12h)* ☐ *Urgence Différée (> 12h)*
	hémorragies extériorisées ☐ *oui* ☐ *non*
	hémorragie interne ☐ *oui* ☐ *non*
	anémie ☐ *oui* ☐ *non*

PEC indépendante du traitement par AVK *(ex : chirurgie d'une fracture du col du fémur, pneumopathie...)* *colonne à remplir également en l'absence de surdosage*	*Adressé pour surdosage <u>isolé</u> ☐* *PEC d'une complication hémorragique ☐* *(ex : Hématome, hématémèse, epistaxis)*
	Transfusion de CGR ☐ *oui, Hb = ...g/dL* ☐ *non*

B) Proposition d'action standardisée concernant tous les patients sous AVK

PROTOCOLE D'EDUCATION DE TOUS LES PATIENTS SOUS ANTIVITAMINE K (AVK)

Ce protocole s'adresse à tous les patients sous AVK et à leur entourage. Qu'ils s'agissent de patients à qui l'on vient de prescrire des AVK ou des patients prenant déjà ce traitement anticoagulant.

MESURE EDUCATIVE :

Rappeler au patient à quoi sert son traitement :

à l'empêcher de coaguler trop facilement

- dans les veines des jambes ou des poumons
- dans le cœur en contexte de fibrillation atriale ou de flutter
- au contact de la valve cardiaque artificielle

Insister sur le risque que le caillot formé en l'absence de cette anticoagulation peut venir se loger dans le poumon (si TVP) ou dans le cerveau, le rein, les artères des jambes etc... (si FA/flutter) et avoir de lourde conséquence.

Expliquer au patient que la coagulation du sang est comme une sorte de balance. L'un des plateau correspond au risque de saignement, l'autre au risque de thrombose et d'embolie. En prescrivant l'AVK nous avons enlevé du poids dans le plateau correspond au risque de thrombose ou d'embolie mais la conséquence est que nous avons augmenté le risque de saignement.

Rassurer le patient en lui expliquant que tant que l'INR est dans la fourchette cible le risque d'hémorragie est faible

Rappeler que l'INR est un moyen de mesurer l'efficacité de la coagulation. S'il est trop haut, le patient risque de saigner et s'il est trop bas il risque qu'un caillot se forme.

L'INR est très sensible au régime alimentaire et à d'autres médicaments. Conseiller au patient d'opter pour un régime alimentaire stable et l'interdiction formelle d'avoir recours à l'automédication.

Rappeler au patient que ce traitement doit se prendre TOUS LES JOURS et à heure fixe. La posologie sera déterminée par le médecin en fonction des résultats de l'INR.

Revoir avec le patient les signes qui doivent lui faire craindre un saignement interne, à savoir :

- fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
- pâleur inhabituelle,
- mal de tête ne cédant pas au traitement,
- malaise inexpliqué.

Et insister sur la nécessité de consulter un médecin en cas d'hémorragie même mineure : urines rouges, selles noires ou rouges, saignement des gencives, règles abondantes, apparition d'hématomes, saignement intarissable, vomissements ou crachat sanguinolents.

REMETTRE AUX PATIENTS LES DOCUMENTS SUIVANTS :

- le carnet de suivi du traitement par AVK en insistant sur le fait qu'il est important pour le patient et son médecin que les INR soit renseignés

pour les patients de plus de 70 ans, remettre :

- le carnet de suivi du traitement par AVK
- « les règles essentielles à suivre si vous suivez un traitement par AVK »
- le tableau lisible de suivi des INR

LES REGLES ESSENTIELLES QUE VOUS DEVEZ SUIVRE SI VOUS PRENEZ DES ANTIVITAMINES K :

– PRENEZ VOS MÉDICAMENTS À HEURE FIXE.

– RESPECTEZ SCRUPULEUSEMENT LA DOSE QUI VOUS A ÉTÉ PRESCRITE.

– SIGNALEZ QUE VOUS PRENEZ CE TYPE DE MEDICAMENT A TOUS LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ QUE VOUS RENCONTREREZ.

– NE BUVEZ DE L'ALCOOL QUE MODÉRÉMENT.

– N'ABUSEZ PAS DES ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K (pamplemousse, brocolis,laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles).

– IL VOUS EST INTERDIT DE PRENDRE DES MÉDICAMENTS,OU DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES SANS EN AVOIR PARLÉ À VOTRE MÉDECIN.

– FAITES LES PRISES DE SANG QUI VOUS ONT ÉTÉ PRESCRITES ET NOTER LA VALEUR DE L'INR DANS VOTRE CARNET DE SUIVI.

– CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN EN CAS DE SAIGNEMENT.

– NE PRATIQUEZ PAS D'ACTIVITÉS VIOLENTES QUI POURRAIENT FAVORISER LE SAIGNEMENT.

– ENTRETENEZ VOUS AVEC VOTRE MÉDECIN SI VOUS N'AVEZ

PAS RESPECTER L'UNE RÈGLES PRÉCÉDENTES.

TABLEAU DE SUIVI DES INR

Date	Dose	INR	Date	Dose	INR	Date	Dose	INR	Date	Dose	INR

Olivier DAVID **Pertinence de la prescription des AVK.**
Etude prospective au SAU de Nantes.

RESUME

Les AVK sont les anticoagulants oraux les plus répandus, puisque prescrits à 1% de la population, et à l'origine de la première cause d'hospitalisation iatrogène en France. Afin d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques des patients sous AVK consultant au SAU de Nantes et d'apprécier la pertinence de ce traitement anticoagulant, nous avons mené une étude prospective incluant 146 patients.

Les patients en fibrillation auriculaire représentent 66% de notre effectif, ceux bénéficiant d'une prévention de la MTEV représentent 11% et ceux traités pour une MTEV 6%. La fluindione est prescrite à 84% des patients. La population étudiée est très majoritairement âgée puisque 84% de notre effectif a plus de 70 ans. L'INR est en zone cible dans 49% des cas. Le dernier prescripteur de l'AVK est le médecin traitant dans 89% des cas. La totalité des patients connaissant le moins bien leur traitement par AVK, évalué par un score baptisé SCORE AVK, a plus de 70 ans. La pertinence du traitement par AVK ne fait aucun doute pour tous les patients que nous avons inclus du point de vue de l'indication du traitement mais 4% ne devraient vraisemblablement pas être sous AVK pour des raisons médico-sociales.

Nous pensons, en effet, que l'indication médicale ne doit pas être le seul déterminant d'une anticoagulation par AVK. D'autres paramètres doivent s'intégrer à cette décision : la quantification du risque thrombo-embolique, la quantification du risque hémorragique, l'évaluation des fonctions cognitives et de l'éducation thérapeutique mais aussi d'autres paramètres sociaux comme le mode de vie et la présence d'aides à domicile. Par ailleurs, pour renforcer les connaissances de tous les patients sous AVK hospitalisés au seins du Pôle Urgences du CHU de Nantes nous proposons un protocole standardisé d'éducation thérapeutique.

Mots clés : anticoagulation, anti-vitamine K, éducation thérapeutique.