

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°107

THESE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Agnès ROUAUD

Née le 7 novembre 1984 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 2013

**FACTEURS ASSOCIES A L'INSTABILITE DE L'INR DANS LA
PREVENTION THROMBOEMBOLIQUE PAR AVK DANS LA
FIBRILLATION ATRIALE DU SUJET AGE :
PLACE DES COMORBIDITES**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Laure de DECKER

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : anti-agrégant plaquettaire
AIT : accident ischémique transitoire
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : antivitamine K
BOD : burden of disease
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
CAC : cliniques d'anti-coagulants
CCI : Charlson comorbidity index ou index de comorbidité de Charlson
CESTA : centre de surveillance des traitements anti-thrombotiques
CIRS : cumulative illness rating scale
CYP2C9 : isoforme 2C9 du cytochrome P450
DCI : dénomination commune international
DFG : débit de filtration glomérulaire
DUSOI : the duke severity of illness index
ECG : électrocardiogramme
EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIG : évènement indésirable grave
ESA : extra-systole auriculaire
ESC : European Society of Cardiology
FA : fibrillation atriale
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA : hypertension artérielle
ICED : the index of coexistent disease
IDM : infarctus du myocarde
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine
LABM : laboratoire d'analyses biologiques et médicales
OG : oreillette gauche
PAS : pression artérielle systolique
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PUGG : pratiques et usages en gériatrie et gérontologie

SAS : syndrome d'apnée du sommeil

SFGG : société française de gériatrie et de gérontologie

SSR : soins de suite et de réadaptation

TQ : temps de Quick

TTR : time in therapeutic range ou temps dans l'intervalle thérapeutique

USLD : unité de soins longue durée

VG : ventricule gauche

VKOR : vitamine K époxyde réductase

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	1
SOMMAIRE	3
PREAMBULE	6
INTRODUCTION.....	7
1. LE VIEILLISSEMENT	7
1.1. <i>Définitions</i>	7
1.2. <i>Interactions entre le vieillissement et la pathologie</i>	8
1.3. <i>Les comorbidités</i>	9
1.3.1. Définition.....	9
1.3.2. Intérêts de mesurer les comorbidités.....	9
1.3.3. Outils de mesure des comorbidités	10
1.3.4. Validité et limites des outils de mesure chez le sujet âgé.....	11
1.3.4.1. La Cumulative Illness Rating Scale	11
1.3.4.2. L'index de Kaplan-Feinstein	12
1.3.4.3. L'indice de comorbidités de Charlson.....	12
1.3.4.4. L'Index of Coexistent Diseases.....	13
1.3.4.5. Limites des indices de comorbidités.....	14
1.3.4.6. Choix de l'indice de comorbidité chez le sujet âgé	16
1.4. <i>Viellissement cardio-vasculaire</i>	17
1.4.1. Le vieillissement vasculaire	17
2. LA FIBRILLATION ATRIALE	19
2.1. <i>Définition</i>	19
2.2. <i>Epidémiologie</i>	20
2.3. <i>Physiopathologie</i>	21
2.3.1. Mécanismes de la fibrillation atriale.....	21
2.3.2. Conséquences hémodynamiques	22
2.4. <i>Classification et terminologie</i>	23
2.4.1. Classification internationale	23
2.4.2. Formes particulières de fibrillation atriale, hors classification internationale.....	24
2.5. <i>Facteurs de risque</i>	25
2.5.1. Facteurs de risque cardiovasculaires.....	25
2.5.2. Facteurs de risque non-cardiovasculaires.....	25
2.6. <i>Complications et conséquences</i>	26
2.6.1. Risque thromboembolique.....	26
2.6.2. Risque d'insuffisance cardiaque	27
2.6.3. Mortalité	28
2.6.4. Qualité de vie.....	28
2.6.5. Hospitalisations et coûts	28
2.7. <i>Prise en charge thérapeutique</i>	29
2.7.1. Le risque thromboembolique	29
2.7.1.1. Evaluation du risque thromboembolique.....	29
2.7.1.2. Prévention médicamenteuse du risque thromboembolique	30
2.7.1.3. Stratégies non médicamenteuse de prévention du risque thromboembolique	32
2.7.2. Prise en charge rythmique.....	32
2.7.2.1. Ralentir la fréquence cardiaque.....	32
2.7.2.2. Restaurer le rythme sinusal	33
2.7.2.2.1. La cardioversion	33
2.7.2.2.2. L'ablation électrophysiologique.....	34
2.7.2.3. Ralentir le rythme cardiaque ou restaurer le rythme sinusal ?.....	34

2.8.	<i>Particularités de la FA chez le sujet âgé</i>	34
2.8.1.	Epidémiologie.....	34
2.8.2.	Risque thromboembolique.....	35
2.8.3.	Insuffisance cardiaque	36
2.8.4.	Tendance globale à une sous-prescription du traitement anticoagulant	36
3.	ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K ET EQUILIBRE DE L'INR	37
3.1.	<i>Les antagonistes de la vitamine K</i>	37
3.1.1.	Rappels pharmacocinétiques.....	37
3.1.2.	Indications actuelles des AVK en France	40
3.1.3.	Prescription et consommation actuelle des AVK en France	40
3.1.3.1.	Prescription des AVK en France	41
3.1.3.2.	Consommation des AVK dans la population générale	42
3.1.3.3.	Consommation des AVK chez les sujets âgés.....	42
3.1.4.1.	Risque hémorragique	42
3.1.4.2.	Risque non hémorragique.....	45
3.1.5.	Facteurs modulant la réponse aux AVK	45
3.1.5.1.	Facteurs physiologiques et pathologiques	46
3.1.5.2.	Facteurs génétiques	48
3.1.5.3.	Interactions liées à l'alimentation et à la prise de toxiques	50
3.1.5.4.	Interactions médicamenteuses.....	50
3.2.	<i>Surveillance biologique des AVK par l'INR</i>	54
3.2.1.	Mesure standardisée de l'effet anticoagulant des AVK : l'INR.....	55
3.2.1.1.	Définition et technique de calcul de l'INR.....	55
3.2.1.2.	Détermination de l'intervalle thérapeutique : évaluation de l'efficacité thérapeutique des AVK... 56	56
3.2.2.	Surveillance individuelle des AVK en France	57
3.2.2.1.	Surveillance en laboratoire.....	57
3.2.2.2.	Les cliniques d'anticoagulants	57
3.2.2.3.	Dispositifs d'auto-mesure	58
3.2.2.4.	Données épidémiologiques sur le suivi biologique des AVK en France	59
3.2.3.	Stabilité de l'INR : définition	59
3.2.4.	Facteurs associés au maintien du dosage de l'INR dans l'intervalle thérapeutique	60
3.2.5.	Facteurs associés à un dosage de l'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique	62
3.2.5.1.	Facteurs associés à une augmentation de l'INR	62
3.2.5.2.	Facteurs associés à une diminution de l'INR	63
3.2.6.	Conséquences de l'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique.....	65
	JUSTIFICATIF ET OBJECTIF DE L'ETUDE	67
4.	JUSTIFICATIF DE L'ETUDE.....	67
5.	OBJECTIF DE L'ETUDE	68
	MATERIEL ET METHODE	69
6.	CONCEPTION ET ORGANISATION DE L'ETUDE	69
6.1.	<i>Type d'étude et population étudiée</i>	69
6.2.	<i>Variables étudiées</i>	70
6.3.	<i>Critère de jugement principal : instabilité de l'INR</i>	72
6.4.	<i>Analyse statistique</i>	73
6.4.1.	Phase 1 : analyse descriptive.....	73
6.4.2.	Phase 2 : étude analytique.....	74
	RESULTATS	75
7.	POPULATION	75
8.	CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT PAR AVK.....	77
9.	CARACTERISTIQUES DU GROUPE INR INSTABLE ET DU GROUPE INR STABLE.....	78
10.	FACTEURS ASSOCIES A L'INSTABILITE DE L'INR	78

10.1.	<i>Place des comorbidités</i>	80
10.2.	<i>Mode de prise en charge sanitaire</i>	80
10.3.	<i>Autres facteurs associés à une instabilité de l'INR</i>	80
11.	FACTEURS ASSOCIES A UNE DIMINUTION DE L'INSTABILITE DE L'INR.....	81
DISCUSSION		82
12.	LES COMORBIDITES	83
12.1.	<i>Le fardeau de comorbidités</i>	83
12.2.	<i>Les comorbidités individuelles</i>	83
12.2.1.	Les chutes.....	83
12.2.2.	Les troubles cognitifs.....	84
12.2.3.	L'insuffisance rénale.....	84
13.	STRUCTURE SANITAIRE D'ACCUEIL : HOSPITALISATION OU INSTITUTION.....	85
14.	LES MEDICAMENTS.....	85
15.	LE SYNDROME HEMORRAGIQUE.....	87
16.	LES FACTEURS INDIVIDUELS : L'AGE ET LE SEXE	88
16.1.	<i>L'âge</i>	88
16.2.	<i>Le sexe</i>	88
17.	LA DUREE DE TRAITEMENT.....	89
18.	LA MOLECULE ANTICOAGULANTE.....	89
19.	LIMITATIONS DE L'ETUDE	90
CONCLUSION.....		93
BIBLIOGRAPHIE.....		96
ANNEXES.....		117
	ANNEXE 1 : LA CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE (CIRS).....	117
	ANNEXE 2 : L'INDEX DE KAPLAN-FEINSTEIN	118
	ANNEXE 3 : L'INDEX DE COMORBIDITE DE CHARLSON (CCI)	119
	ANNEXE 4 : L'INDEX OF COEXISTENT DISEASES (ICED)	120
	ANNEXE 5. SYNTHESE DES INDICES DE COMORBIDITE D'APRES HARBOUN.....	121
	ANNEXE 6 : LE SCORE CHA ₂ DS ₂ -VASC	122
	ANNEXE 7 : SCORE OUTPATIENT BLEEDING RISQUE INDEX	123
	ANNEXE 8 : SCORE DE KUIJER ET COLLABORATEURS	124
	ANNEXE 9 : SCORE HEMORR ₂ HAGES.....	125
	ANNEXE 10 : SCORE HAS-BLED	126
	ANNEXE 11 : QUESTIONNAIRES DE RECUEIL DES DONNEES DE L'ENQUETE PUGG.....	127
	ANNEXE 12 : CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	129
	ANNEXE 13. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DE LA STABILITE DE L'INR (N = 2164).....	132
	ANNEXE 14. REGRESSION LOGISTIQUE UNI ET MULTIVARIEE MONTRANT L'ASSOCIATION ENTRE LA INSTABILITE DE L'INR ET L'INDICE DE CHARLSON SUPERIEUR OU EGAL A 3, AJUSTE AUX CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (N =2164).....	136

PREAMBULE

La fibrillation atriale est une pathologie fréquente du sujet âgé, voire très âgé. Sa prévalence est de 8% chez les plus de 80 ans (1). Parmi ses complications, la prévention du risque thromboembolique est un véritable enjeu dans la prise en charge du patient âgé. En effet, la préservation de la qualité de vie et de l'autonomie de l'individu vieillissant est essentielle, en évitant l'accident vasculaire cérébral. Les traitements anticoagulants oraux et en particulier les antivitamines K (AVK) sont les traitements de référence de cette prévention thromboembolique (3). Toutefois, pour être utile au patient, ces traitements doivent être maintenus dans les zones thérapeutiques admises afin d'être efficaces et non délétères (4). En effet, les AVK préviennent l'accident vasculaire cérébral, mais ils peuvent être pourvoyeurs de complications graves en particulier hémorragiques. L'International Normalized Ratio (INR) est une mesure biologique de référence utilisée pour contrôler l'effet des AVK. La surveillance régulière de l'INR, et son maintien dans un intervalle thérapeutique référencé, préviennent théoriquement au mieux le risque thromboembolique en évitant la iatrogénie (8,9).

Mais, du fait d'une variabilité inter- et intra-individuelle importante de la réponse aux AVK, le maniement et l'équilibration de l'INR est un challenge quotidien de nombreux praticiens. Plusieurs facteurs ont déjà été identifiés comme pourvoyeurs d'instabilité de l'INR : des facteurs environnementaux (5), des facteurs génétiques (6), des interactions médicamenteuses (5), des facteurs physiologiques et pathologiques (7) et la phase d'initiation du traitement par AVK (8). Le sujet âgé en fibrillation atriale est caractérisé, du fait de son vieillissement, par une accumulation de pathologies aiguës ou chroniques nommées comorbidités (22). Peu d'études ont recherché une association entre le fardeau ou poids de comorbidités et l'instabilité de l'INR (11). En conséquence, la recherche d'une telle association semble indispensable, le tout dans un but de prévention du risque de survenue d'un événement indésirable hémorragique ou thrombotique, clairement associé à un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique (8,9).

INTRODUCTION

1. Le vieillissement

1.1. Définitions

Le vieillissement se définit comme l'action du temps sur les êtres vivants. C'est l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme (15). Il induit une perte des capacités d'adaptation aux conditions de l'environnement (perte des réserves fonctionnelles). Le vieillissement est donc un processus dynamique résultant de facteurs génétiques et environnementaux. Ce processus lent, progressif et irréversible doit être distingué des manifestations des maladies.

Du fait de son lien intime avec le temps, une classification chronologique des « sujets âgés » est la plus communément adoptée. Mais elle est évolutive en fonction des normes que se donne la société. L'OMS retient le critère d'âge au-delà de 60 ans. Toutefois avec l'allongement de l'espérance de vie, de nouvelles catégories sociales sont apparues avec leurs propres spécificités. D'où la naissance d'une catégorisation nouvelle dans les années 1984-1985, suite à la conférence annuelle du National Institute of Aging (16), distinguant les « youngold » (65-74 ans), les « oldold » (75-84 ans) et les « oldestold » (85 ans et plus).

La simple classification des individus en fonction de critères purement temporels, ne rend pas compte du caractère hétérogène de ce groupe. Réduire une personne à son âge ne suffit pas : il ne s'agit pas de dire que chacun est unique cela va de soi. Il convient d'appréhender une personne, dans sa globalité au terme de son parcours de vie. D'où une approche plus fonctionnelle développée initialement par Rowe et Khan en 1987, revue en 1997 (17), qui distingue :

- le vieillissement réussi, à haut niveau de fonction : maintien des capacités fonctionnelles ou atteinte très modérée de ces capacités fonctionnelles.
- le vieillissement usuel ou habituel : réduction des capacités, sans que l'on puisse attribuer cet amoindrissement des fonctions à une maladie de l'organe concerné.

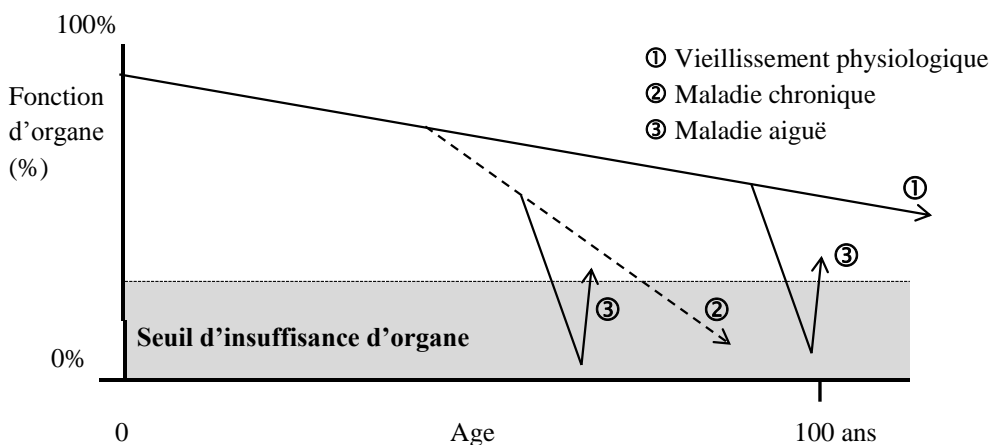
- le vieillissement avec morbidités : affections chroniques, dont l'âge ne représente qu'un facteur de risque, exposant au risque de maladie aiguë. Elles sont responsables de déficiences, parfois responsables de handicap lorsque l'incapacité fonctionnelle résultante est majeure.

1.2. Interactions entre le vieillissement et la pathologie

Le vieillissement n'entraîne pas systématiquement d'état pathologique, en témoigne l'étude de certains centenaires (18,19). En effet, les organismes vivants s'adaptent pour durer, et c'est l'efficacité de cette adaptation qui a des limites : le vieillissement à lui seul ne conduit pas à une défaillance d'organe.

Mais le vieillissement contribue parfois à la survenue de certains états pathologiques. Il existe certains liens avérés entre les phénomènes de vieillissement tissulaire et la survenue de certaines pathologies (20) (exemple l'ostéopénie à l'origine de tassements vertébraux ou de fractures spontanées).

L'étude d'un phénomène pathologique chez un sujet âgé ne peut se faire sans la prise en compte des effets du vieillissement. Dans ce cas, le modèle classique mono-pathologique fréquemment utilisé chez le sujet jeune est inopérant. Jean-Pierre Bouchon a décrit en 1984 une approche qui intègre les effets du vieillissement à la démarche diagnostique (21) [Figure 1].



Commentaire [11]: Attention a comment elle sort

Figure 1. Schéma de la décompensation fonctionnelle de la personne âgée (21).

La prévalence de certaines pathologies augmente avec l'âge pour plusieurs raisons :

- L'effet cumulatif de l'exposition à certains facteurs de risque avec l'avance dans le temps.
- Les modifications liées au vieillissement lui-même favorisent la survenue de certaines pathologies.
- La meilleure prise en charge de certaines pathologies comme l'hypertension artérielle, augmentent l'espérance de vie démasquant alors d'autres affections qui se développent à un âge plus avancé.

1.3. Les comorbidités

L'évaluation de l'état de santé d'une personne âgée ne peut se faire que de manière globale. Elle se caractérise fréquemment par la coexistence de multiples affections. En témoigne le nombre moyen d'affections déclarées chez les personnes de plus de 65 ans qui s'élève à 6 en France, selon l'enquête de l'INSEE de 2008 (22).

1.3.1. Définition

Le mot comorbidité signifie étymologiquement « *avec la maladie* ». Classiquement, les comorbidités sont définies comme les entités médicales aiguës ou chroniques coexistant durant la prise en charge d'un patient ayant une pathologie index déterminée (23).

La coexistence de ces affections résultent à la fois de phénomènes pathologiques liés au vieillissement, de séquelles de maladies anciennes et de maladies chroniques ou aiguës en cours d'évolution.

1.3.2. Intérêts de mesurer les comorbidités

Un des premiers intérêts pour la mesure des comorbidités est apparue dans les années 1970, parce qu'elles interféraient dans l'interprétation des résultats statistiques (24). Les comorbidités peuvent en effet affecter la détection, le pronostic, le traitement et l'évolution d'une situation médicale (25). Elles interfèrent en effet quel que soit le type d'étude (25).

Dans les études étiologiques, les comorbidités peuvent à la fois être la cause ou la conséquence d'une pathologie index. De manière identique, la pathologie index et les comorbidités peuvent partager les mêmes facteurs de risque.

Dans les études diagnostiques, les comorbidités peuvent occulter le lien entre le test étudié et la pathologie index.

Dans les essais randomisés et contrôlés et les études pronostiques, les comorbidités peuvent apparaître comme un facteur confondant, diminuant la validité interne et externe de l'étude.

A partir de ce constat, Vincent de Groot retient deux raisons majeures pour prendre en compte les comorbidités et déterminer des outils de mesure simple de ces dernières (25).

D'abord une raison « statistique » : contrôler les variables confondantes et renforcer la validité interne des études. En effet, l'évolution de l'état de santé de deux groupes de sujets identiques pour l'âge et la pathologie index n'ont évidemment pas la même trajectoire de vie en fonction du nombre et de la sévérité de leurs pathologies coexistantes. Ainsi la création d'un indice de comorbidités simplifie le processus de sélection des variables dans une étude et permet une meilleure comparaison entre les études. De plus, la création d'une variable unique, comparativement à un modèle comprenant toutes les comorbidités séparément, augmente l'efficacité des analyses statistiques.

Deuxièmement, la création d'indices de comorbidités répond au désir d'élaboration d'outils pronostiques. En effet, les comorbidités ont été validées comme éléments prédictifs de la mortalité (26), de l'évolution des handicaps (27), du recours aux services de soins (28), de la durée d'hospitalisation ou de la ré-hospitalisation (29), de la survenue de complications intercurrentes (30) et de la qualité de vie du patient (31).

1.3.3. Outils de mesure des comorbidités

Les mesures précises de la fréquence et de la sévérité des comorbidités semblent indispensables dans toute étude incluant des patients au profil médical complexe.

Dans sa revue de littérature de 2003, Vincent De Groot relève 13 méthodes utilisées dans la littérature de janvier 1988 à septembre 2000 (25).

Dans 3 indices (la Cumulative Illness Rating Scale, l'Index of Coexistent Disease et l'Index de Kaplan-Feinstein), les auteurs se placent comme un spectateur qui additionne la

sévérité d'atteinte sur les différents appareils ou systèmes qui composent l'organisme du patient.

Dans 6 indices (Burden of Disease, l'index de comorbidité de Charlson, l'index d'Hallstrom, l'index d'Incalzi, l'index de Liu et l'index de Schwarz), les auteurs ont établi une liste précise de pathologies pondérées en fonction souvent du risque relatif de mortalité associé ou de leur influence négative sur le traitement.

Dans 2 indices (Cornori-Huntley index, Hurwitz index) les auteurs cotent l'ensemble des comorbidités sur une échelle de 3 à 4 points en utilisant de larges catégories de pathologies.

Enfin dans les 2 derniers indices, les auteurs ne prennent en compte que les pathologies actives soit en les additionnant simplement (Disease count), soit en attribuant à chaque maladie un score de sévérité total sur 4 domaines (the Duke severity of illness index).

1.3.4. Validité et limites des outils de mesure chez le sujet âgé

Sur l'ensemble des indices cités ci-dessus, seuls 4 apparaissent suffisamment validés et fiables pour être utilisés en recherche clinique chez le sujet âgé : la Cumulative Rating Scale (CIRS), l'index de Kaplan-Feinstein, le Charlson Comorbidity Index (CCI) et l'Index of Coexistent Disease (ICED) (32). Le détail de ces scores est disponible en annexes.

1.3.4.1. La Cumulative Illness Rating Scale (annexe 1)

Le CIRS a été développé par Linn en 1968 pour la première fois chez 141 sujets âgés en consultation externe (33), puis validé en géro-psycho-geriatrie par l'équipe de Miller en 1991 (CIRS-G). C'est une échelle de cotation anatomique des pathologies (organe par organe groupés en 13 domaines, en intégrant également les troubles psychiatriques) à partir des données cliniques recueillies à partir du dossier médical et de l'interrogatoire du patient. Pour chaque pathologie il existe une pondération en 5 niveaux selon la gravité de l'atteinte de 0 (absence de trouble) à 4 (extrêmement sévère menaçant la vie du patient). Si deux maladies sont présentes pour un groupement organique, seule la plus grave est retenue. Le score total varie de 0 à 56.

Le CIRS a été conçu et validé dans le cadre du suivi de patients poly-pathologiques hospitalisés en chirurgie (34), en cancérologie (35), chez des sujets âgés (36) et

institutionnalisés (37), et également sur une population ambulatoire (38). Il a été validé également après autopsie chez des patients âgés (39).

Il a été corrélé aux activités de la vie quotidienne. Des études complémentaires ont également montré la corrélation de ce score avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, les hospitalisations en urgence, la durée moyenne de séjour, le nombre de médicaments et la qualité de vie.

La validité statistique du CIRS a montré une bonne fiabilité inter-juges (coefficient Kappa de 0,83 à 0,91) et une très bonne reproductibilité au test-retest (coefficient de corrélation inter-classe $> 0,82$) (33).

Cet outil, très polyvalent, bénéficie d'une validation solide qui en fait une des échelles majeures de l'évaluation gériatrique.

1.3.4.2. L'index de Kaplan-Feinstein (annexe 2)

L'index de Kaplan-Feinstein a lui été développé en 1974. Il est basé sur l'étude des effets des comorbidités, classées selon leur sévérité, sur les complications du diabète de type 2. La cohorte initiale portait sur 201 hommes diabétiques non insulino-dépendants suivis pendant 5 ans (40). Il comporte une grille de maladies regroupées en 12 catégories dont la sévérité est cotée de 0 à 3. Lorsque que plusieurs maladies sont présentes dans une même catégorie c'est la plus sévère qui est retenue. Le score final s'élève de 0 à 3, il correspond au domaine ayant l'atteinte la plus sévère ou est égal à 3 quand plus d'un domaine à un score égal à 2.

La validité de ce score a également été démontrée dans le cancer de la prostate et du poumon.

La fiabilité inter-juge a été évaluée dans une étude de patientes âgées présentant un cancer du sein (coefficient Kappa égal à 0,82) (41). Aucune données sur sa reproductibilité n'ont été retrouvées.

1.3.4.3. L'indice de comorbidités de Charlson (annexe 3)

L'indice de Charlson a été développé en 1987, au cours d'une étude longitudinale prospective de 559 patients hospitalisés en médecine interne pendant 1 mois puis suivis pendant 1 an (42). Charlson et ses collaborateurs ont recherché les relations entre les variables pronostiques et la survie. Les variables pronostiques ont été regroupées en 19 pathologies,

classées en 4 groupes pondérés de 1 à 6 en fonction du risque relatif de décès à 1 an. La valeur pronostique de cet indice a secondairement été validée sur une cohorte de patientes atteintes du cancer du sein. Le risque relatif de décès augmentait de 2,3 pour chaque incrémentation du score de comorbidité. Le score final varie de 0 à 31.

Mais cet outil a été développé dans une population qui ne présentait pas tous les traits morbides fréquents d'une population de sujets âgés (HTA, dénutrition, troubles sensoriels, etc.). L'équipe de Charlson a donc mené une deuxième étude sur une population de 226 sujets âgés suivis en post-opératoire pendant 5 ans (43). Cette étude a permis de pondérer le score du Charlson Index de 1 à 5 en fonction de l'âge. Le risque relatif de décès augmentait de 1,4 par décennies à partir de 50 ans.

Cet indice a été adapté et validé en terme de survie dans de nombreuses autres populations : chez des patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire opérés et suivis 5 ans (44) ; en post-infarctus du myocarde à 30 jours et à 1 an (45) ; chez des patients hospitalisés pour des pathologies du système circulatoire et respiratoire en établissement privé ou en établissement public (46) ; survie à 1 an des patients admis pour une suspicion d'infection dans le service d'urgence (47) ; etc.

L'indice de comorbidité de Charlson a également été adapté aux données cotées par la CIM-9 dans un échantillon de 27 000 patients opérés en neurochirurgie aux Etats-Unis (28).

Etant donné ses modalités de validation, l'utilisation de l'indice de Charlson ne peut donc théoriquement se faire que sur des questions relatives à la survie (25). A l'heure actuelle, il est de loin l'index le plus étudié.

La validation de l'indice de Charlson effectuée chez des patients cancéreux a montré une bonne fiabilité inter-juges (coefficient Kappa 0,74 à 0,94 selon les séries) ainsi qu'une bonne corrélation inter-classe (0,86 à 0,92) (35,41,48).

1.3.4.4. L'Index of Coexistent Diseases (annexe 4)

L'Index of Coexistent Diseases (ICED) a été développé par l'équipe de Greenfield en 1993. Il a été construit non pas pour prédire la mortalité, mais le statut fonctionnel. Les auteurs ont étudiés la corrélation entre les comorbidités, les complications et la qualité de vie à 1 an, chez 356 patients hospitalisés dans le cadre d'une chirurgie de la hanche (30). Le score est la composante de 2 parties : un score de sévérité d'atteinte de 14 systèmes organiques cotés de 0 à 4 et un score de sévérité des incapacités physiques évalué sur 12 items cotés de 0

à 2. Une aide à la cotation est fournie. Le score retenu pour chaque sous-échelle est la plus haute cotation. Le score final est l'addition des scores aux deux sous-échelles allant de 0 à 4.

L'ICED a été validé sur 8 populations différentes (environ 3000 personnes), incluant des patients avec un cancer de la prostate, cancer du sein, infarctus du myocarde, des patients ayant subi une colostomie, une résection trans-urétérale de prostate, un pontage coronarien, une prothèse totale de hanche ou encore une hémodialyse (32).

La fiabilité inter-juge est de 73,3% sur l'ensemble des maladies et 56,7% sur les incapacités physiques. La reproductibilité au test-retest est excellente (coefficient de corrélation inter-classe égal à 0,93).

Cet outil, intéressant pour le côté fonctionnel, reste complexe d'utilisation.

1.3.4.5. Limites des indices de comorbidités

L'ambition des indices de comorbidité répond à un désir de simplification. Réunir sous une seule variable l'évaluation globale des comorbidités d'un patient, dans un but pronostic.

Dans une revue de la littérature de 2001, Harboun tempère tout de même l'utilisation de ces scores sur plusieurs points détaillés ci-dessous (32).

D'abord, la création des indices de comorbidité se heurte à deux écueils : le choix des pathologies et/ou le choix de leur pondération. Doit-on privilégier la sévérité des pathologies au détriment de la multiplicité des maladies associées. Par exemple 10 maladies de faible gravité, évaluées par exemple selon l'indice de Kaplan-Feinstein, ont-elles le même impact qu'une pathologie très sévère isolée évaluée selon l'ICED ?

L'importance d'une pondération semble évidente et pourtant difficile à définir. Il apparaît clair, qu'une sommation simple des pathologies associées sans distinction de gravité ou de conséquence fonctionnelle n'a pas beaucoup de sens. Un indice coté à 2 ne peut être équivalent chez un sujet présentant une gonarthrose et une hypertension artérielle équilibrée en comparaison à un individu porteur de séquelle d'AVC et d'une maladie de Parkinson en échappement thérapeutique. L'indice de comorbidité de Charlson apparaît comme un outil intéressant pour cet aspect, mais dans son développement il ne répond pas réellement à l'évaluation morbide d'un sujet âgé. L'indice de comorbidité de Charlson a été développé

dans une cohorte à risque modéré de mortalité et à faible prévalence de morbidité (42). Ce qui explique que la pondération pour le SIDA et le cancer métastatique dans cette cohorte, alors que l'hypertension artérielle ou l'arthrose ne sont pas cotées. Les trois autres indices répondent à cette tentative de pondération en attribuant un score de sévérité d'atteinte par pathologie (32).

Une autre limite de ces indices est leur champ de validation : en l'absence de « gold standard » ces indices ne s'appliquent que pour la population et l'objectif pour lesquels ils ont été construits. Ainsi la comparaison d'un score identique de comorbidité entre différentes études apparaît impossible si les populations sont différentes (32). Si on veut être rigoureux, il faut adapter l'outil de mesure des comorbidités aux pathologies les plus fréquemment observées dans la population considérée par l'étude et à nouveau passer par une étape de validation de ce dernier dans la population choisie (32).

Les indices ne différencient pas les maladies aiguës des maladies chroniques ; pourtant une pathologie aiguë sévère comme une bronchopneumopathie peut plus impacter la survie d'un patient en décompensation cardiaque qu'une HTA équilibrée (32). Dans le cadre des maladies chroniques certaines complications apparaissent comme des états pathologiques indépendants (32). Par exemple, un diabète déséquilibré avec une rétinopathie et une néphropathie associée doit-il être coté comme une maladie sévère évoluée ou 3 comorbidités distinctes ?

Enfin, l'utilisation de ces indices de comorbidité se heurte aux données sources utilisées pour le calcul du score. L'objectif est donc de définir précisément le type de morbidité étudiée : est-elle celle diagnostiquée, déclarée, ressentie (32) ?

Les données sources peuvent être recueillies à partir des déclarations du patient, à partir du dossier médical ou des données administratives enregistrées en fin d'hospitalisation (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ou PMSI).

La morbidité déclarée est limitée par le biais de mémorisation du patient, d'autant plus chez le sujet âgé présentant des troubles cognitifs. Il existe effectivement une tendance à la « sous-déclaration » des pathologies chez les patients souffrant de pathologie démentielle (49). D'une part l'expression imprécise des symptômes retarde le diagnostic, les investigations complémentaires sont souvent plus limitées et enfin évidemment il existe une nette difficulté à récupérer les informations du fait des troubles de la mémoire (32).

Le dossier médical souffre de l'hétérogénéité des informations recueillies selon la nature et la structure de l'hospitalisation. Toutefois, il peut être considéré comme la référence pour les données sources (32).

Concernant les données administratives, l'absence d'exhaustivité des codes diagnostiques et les difficultés à distinguer les maladies préexistantes de celles résultant des complications peuvent limiter leur utilisation. Le recueil des comorbidités à partir des données administratives ou à partir du dossier médical semblent comparables (50).

Chaque indice de comorbidité a été développé sur un recueil de données par interrogatoire et l'examen clinique parfois (30), ou sur dossier médical ou au moyen des données administratives (28). Le respect du mode de recueil des données sources détermine la valeur de l'extrapolation ultérieure des résultats.

1.3.4.6. Choix de l'indice de comorbidité chez le sujet âgé

Le choix de l'indice de comorbidité à utiliser dépend donc du type d'étude, de la population à étudier, de son champ de validation et des données disponibles.

Le CIRS peut être utilisé pour l'étude des personnes âgées quel que soit le cadre de l'étude. Elle tient à la fois compte du nombre et de la sévérité des maladies associées. C'est le seul indice qui a fait l'objet d'une vérification par autopsie (39). Sa validité chez les sujets âgés de plus de 65 ans est bien établie (37) et l'échelle a même été adaptée à une population hospitalisée en gériatrie par Miller et ses collaborateurs (51).

L'indice de Charlson a beaucoup été utilisé en dehors de son champ de validation. Bien que l'âge ait été secondairement pris en compte comme variable de pondération (43), l'indice de Charlson peut être limité par certaines pathologies non prise en compte dans l'indice chez certains sujets âgés (52).

L'indice de Kaplan-Feinstein peut surtout être utilisé pour les études rétrospectives en cancérologie.

Enfin l'ICED apparaît plus approprié chez des sujets peu morbides mais ayant un état fonctionnel altéré, notamment en terme de prédiction de mortalité par rapport à l'indice de comorbidité de Charlson (53).

Harboun et ses collaborateurs résument les caractéristiques principales et les champs de validation des différents indices détaillés plus haut dans un tableau disponible en annexe 5.

1.4. Vieillessement cardio-vasculaire

Aujourd'hui, même dans les pays les plus pauvres, les principales causes de mortalité sont les cardiopathies, les accidents vasculaires cérébraux et les pneumopathies chroniques (54).

L'âge est de longue date admis comme un facteur de risque de maladie cardio-vasculaire majeur (55). Ce lien est souligné par l'augmentation brusque de l'incidence et la prévalence de ces maladies avec l'âge. Pour expliquer cet élément, plusieurs hypothèses rentrent en compte.

D'abord, l'avancée en âge expose au risque d'association aux autres facteurs de risque cardio-vasculaire, tant en nombre qu'en sévérité.

Enfin et c'est le point développé ensuite, il existe des modifications structurelles et fonctionnelles spécifiques liées au vieillissement qui font le lit de la physiopathologie des pathologies cardiovasculaires. Ainsi, l'âge apparaît comme un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire.

Ces modifications sont considérées comme physiologiques puisque constatées chez des sujets sains, indemnes de toute pathologie cardio-vasculaire, suivis dans le cadre d'études longitudinales (Baltimore Longitudinal Study of Aging, Framingham Heart Study). Il est intéressant de noter que ce caractère « physiologique » confère malgré tout une augmentation du risque d'évènement cardio-vasculaire (56).

1.4.1. Le vieillissement vasculaire

Trois éléments, identifiés comme liés à l'âge, sont notables : un épaissement de la paroi artérielle, une rigidification artérielle et des dysfonctions endothéliales notamment en ce qui concerne la régulation des résistances périphériques (57). Ces modifications conduisent à une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression pulsée (différentielle entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique). Elles font le lit de la pathologie cardio-vasculaire notamment l'athérosclérose et l'hypertension.

1.4.2. Le vieillissement cardiaque

En ce qui concerne la fonction diastolique, il existe avec le vieillissement physiologique une augmentation de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche, qui diminue le niveau de remplissage ventriculaire d'environ 50% par perte de relaxation (58–61). Cette perte est compensée par une augmentation de la contraction auriculaire gauche de sorte que le volume télé-diastolique est préservé (58). Mais cette hypertrophie auriculaire est elle-même le terreau de l'arythmie complète par fibrillation atriale (ACFA). A l'effort ou en cas d'augmentation importante de la post-charge, la perte de compliance du ventricule gauche entraîne également une baisse du débit cardiaque, et ce d'autant plus que la durée de la diastole est raccourcie (58).

Pour ce qui est de la fonction systolique, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est préservée (62), car même s'il existe avec le vieillissement une diminution de la contractilité myocardique, elle est compensée par le maintien constant du volume de remplissage ventriculaire.

Sur le plan rythmique, on note avec le vieillissement une diminution de la réponse adrénergique, notamment à l'effort ou au stress. La variabilité de la fréquence cardiaque est moindre que chez le sujet jeune. La prévalence et la complexité des troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires augmentent nettement après 60 ans. Les troubles du rythme les plus fréquents sont les extra-systoles auriculaires et ventriculaires souvent isolées et l'ACFA ; la tachycardie ventriculaire est rare (63,64).

Il est important de souligner que l'ensemble de ces modifications liées à l'âge, ne conduisent pas au seuil d'insuffisance d'organe à elles seules, mais altèrent tout de même la réserve de capacités fonctionnelles de l'organe cardiaque. Ces modifications structurelles et fonctionnelles prédisposent au risque d'insuffisance cardiaque congestive et d'ACFA qui sont souvent intriqués (65).

2. La fibrillation atriale

2.1. Définition

La fibrillation atriale (FA) est une anomalie du rythme cardiaque caractérisée par la conduction rapide et anarchique des impulsions électriques cardiaques aux seins des deux oreillettes. Elle est responsable d'une contraction auriculaire désynchronisée avec perte d'efficacité hémodynamique (66). La réponse ventriculaire est alors sous la dépendance du nœud atrio-ventriculaire, de l'état du système nerveux autonome et de l'imprégnation en médicaments (67). L'activité atriale anarchique bat à une fréquence supérieure à 400 battements par minute. Le nœud atrio-ventriculaire filtre la cadence atriale à environ 130 à 180 battements par minute.

Le diagnostic positif est posé sur l'électrocardiogramme (ECG) : les ondes P sont remplacées par des ondes aspect « f » d'activation de l'oreillette. Ces ondes correspondent à des oscillations rapides de la ligne isoélectrique dont l'amplitude, la forme et la durée varient (grosses ou petites mailles). On parle classiquement de trémulation de la ligne isoélectrique [Figure 2]. Les QRS sont fins sauf en cas de bloc de branche associé. Le rythme est irrégulier sauf en cas d'association à un bloc atrio-ventriculaire complet ou une interférence par une tachycardie jonctionnelle ou ventriculaire. La présence de pauses ou d'une dysfonction sinusale doit faire suspecter une maladie de l'oreillette.

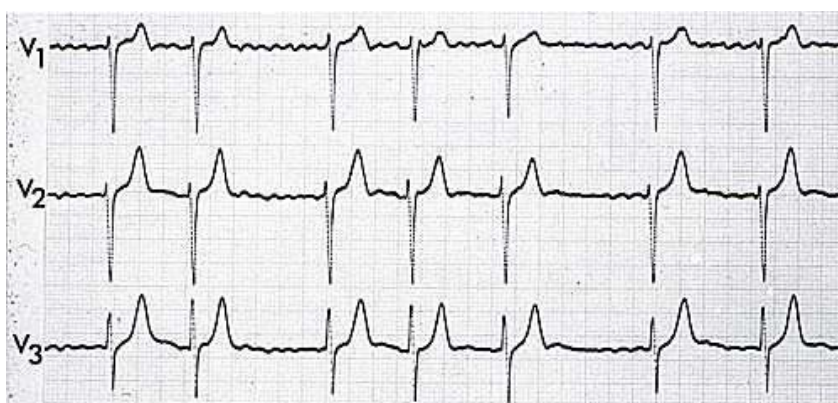


Figure 2. Aspect électrocardiographique d'une fibrillation atriale.

2.2. Epidémiologie

La prévalence de la FA est de l'ordre de 0,4 à 1% dans la population générale. Avant 60 ans, elle est inférieure à 1% (69,70). Elle augmente avec l'âge du fait du vieillissement de la population et de la meilleure prise en charge de la pathologie coronaire (71). Elle double par décade au-delà de 50 ans (69). La FA concerne près de 8 % des plus de 80 ans, et probablement plus de 20% des plus de 90 ans (1). Il s'agit du trouble du rythme le plus fréquent chez le sujet âgé.

La prévalence FA semble également liée au sexe et à l'ethnie : elle est plus fréquente chez l'homme (70,72) et l'individu Caucasiens (70), après ajustement à l'âge [Figure 3].

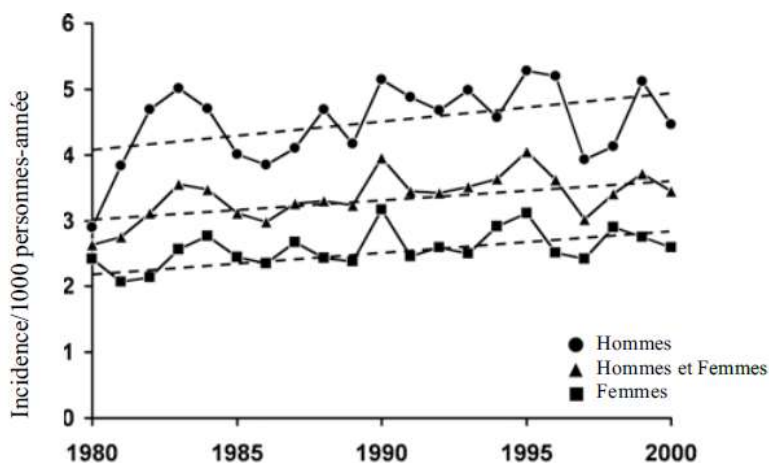


Figure 3. Tendances de l'incidence de la fibrillation atriale entre 1980 et 2000 en fonction du sexe (après ajustement selon l'âge) (72)

Aucune donnée chiffrée réelle n'est actuellement disponible sur la prévalence et l'incidence de la FA en France. En 2011, Charlemagne et ses collaborateurs ont proposé une extrapolation de ces données à partir d'une revue systématique de la littérature internationale (73) [Figure 4]. Ainsi, la prévalence de la FA en France était estimée à 600 000 à 1 million de personnes dont les deux tiers âgés de plus de 75 ans. L'incidence était, elle, estimée à 110 000 à 230 000 nouveaux cas par an.

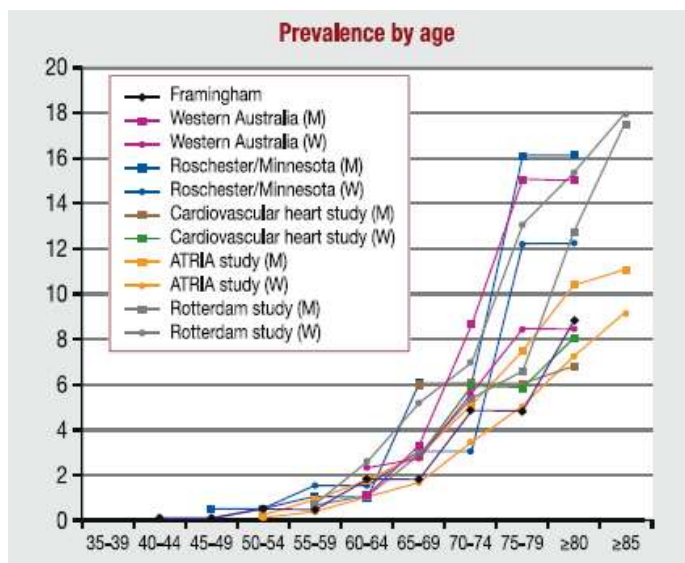


Figure 4. Prévalence de la fibrillation atriale en fonction de l'âge dans différentes études (73). En abscisse, la prévalence en pourcentage, et en ordonnée l'âge en années.

2.3. Physiopathologie

2.3.1. Mécanismes de la fibrillation atriale

D'un point de vue physiopathologique, Philippe Coumel a montré que trois facteurs peuvent jouer un rôle dans la prédisposition à la fibrillation atriale (74) :

- Le système nerveux autonome. Une prédominance vagale est en effet observée dans les premières minutes qui précèdent le début d'un épisode de fibrillation atriale chez un patient. La fibrillation atriale adrénérgique est également décrite (75).

- Les phénomènes de micro-réentrée ou l'hypothèse de « multiple-wavelet » (76). Un déclencheur focal ou de multiples vaguelettes de réentrée associées à des modifications des périodes réfractaires peuvent être à l'origine de la FA.

- Les foyers de décharge ectopique. La plupart des patients présentent des foyers d'activation ectopique localisés le plus fréquemment dans les veines pulmonaires (77). Ces foyers peuvent générer et conduire un courant électrique capable de dépolariser le tissu myocardique. Ces foyers sont également le siège privilégié des traitements d'ablation par

radiofréquence (78). A l'heure actuelle le mécanisme de base sous-jacent de l'activité électrique anormale de ces structures est encore mal connu.

2.3.2. Conséquences hémodynamiques

Le retentissement hémodynamique dans la fibrillation atriale est liée à la fois à la perte de la systole atriale mécanique et à l'accélération de la fréquence ventriculaire.

La perte de systole atriale mécanique contribue d'abord à la baisse du débit cardiaque. En rythme sinusal, la contraction atriale en fin de diastole assure le remplissage ventriculaire gauche. Elle intervient pour environ 5% du débit cardiaque au repos, alors que cette proportion peut monter jusqu'à 30 % à l'effort. L'autre facteur contribuant à la baisse du débit cardiaque est dû à la diminution du remplissage ventriculaire du fait de la tachycardie qui raccourcit la durée de la diastole.

La fibrillation atriale s'accompagne donc d'une réduction marquée du débit cardiaque, particulièrement en cas de dysfonction ventriculaire gauche, d'HTA, de cardiomyopathie hypertrophique ou de sténose mitrale (68). Cela peut être responsable d'une insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire, voire une insuffisance cardiaque globale.

La perte de la systole atriale contribue également à une stase sanguine intra-auriculaire qui favorise la formation de thrombi à l'origine des complications thromboemboliques de la fibrillation atriale. Le siège de prédilection de leur formation est l'auricule cardiaque (68).

Un rythme ventriculaire rapide au cours de la FA (> 130 battements par minute) peut entraîner une cardiomyopathie dilatée (« cardiomyopathie rythmique »), qui peut régresser avec le contrôle de la fréquence ventriculaire (79,80).

A long terme, l'induction d'épisodes de fibrillation atriale répétés induit une fibrillation atriale permanente. Autrement dit, la fibrillation atriale engendre la fibrillation atriale. Ce mécanisme a été mis en évidence chez l'animal (81).

2.4. Classification et terminologie

Face à l'hétérogénéité des présentations cliniques de la fibrillation atriale, une classification est proposée de manière consensuelle depuis 2006 dans les recommandations de prise en charge de la FA (68). Cette classification est admise par l'American College of Cardiology (ACC), l'American Heart Association (AHA) et l'European Society of Cardiology (ESC). Elle est détaillée ci-dessous [Figure 5].

2.4.1. Classification internationale (68)

La terminologie décrite ci-après s'applique à tout épisode de fibrillation atriale durant au moins 30 secondes et non lié à une cause réversible. On distingue alors :

- La fibrillation atriale paroxystique récidivante, se terminant spontanément en moins de 7 jours, généralement en moins de 48 heures. Elle est entrecoupée d'épisodes en rythme sinusal. Bien que pouvant durer jusqu'à 7 jours, la limite des 48 heures est importante car au-delà de ce délai le risque de réduction spontanée est faible et une anticoagulation doit être envisagée.
- La fibrillation atriale persistante récurrente, nécessitant un choc électrique ou un traitement pharmacologique pour être réduite, avec des récurrences supérieures à 7 jours, entrecoupée d'épisodes en rythme sinusal. La FA est considérée comme récurrente dès le deuxième épisode.
- La fibrillation atriale permanente dans laquelle la cardioversion est inefficace ou non envisagée.
- Le premier épisode de FA où elle n'est pas encore classable, que cet épisode soit symptomatique ou non.

Chacune de ces catégories ne sont pas mutuellement exclusive. L'évolution de la fibrillation atriale peut se faire d'une forme paroxystique vers une forme persistante ou permanente par exemple [Figure 5].

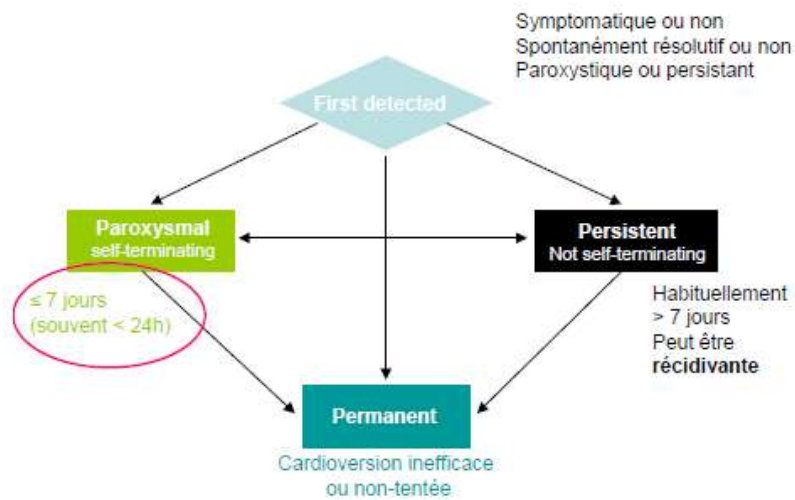


Figure 5. Classification internationale de la FA (68).

L'étude française ALFA, prenant en compte les fibrillations atriales vues en cabinet de cardiologie ambulatoire, révèle que les fibrillations atriales permanentes sont les plus nombreuses suivies des fibrillations atriales paroxystiques (82).

2.4.2. Formes particulières de fibrillation atriale, hors classification internationale

En dehors de la classification internationale, on distingue plusieurs autres formes de fibrillation atriale spécifiques de par leur étiologie et leur prise en charge. Elles sont détaillées ci-après.

- La fibrillation atriale dite valvulaire sur séquelle de rhumatisme articulaire aigu ou après réparation mitrale ou sur prothèse valvulaire (68).
- La fibrillation atriale isolée survient généralement chez le sujet jeune de moins de 60 ans, ne présentant aucun signe clinique ou électrocardiographique en faveur d'une pathologie cardio-pulmonaire (83). Dans cette forme, l'évolution se fait rarement vers la fibrillation atriale persistante ou permanente, ainsi l'espérance de vie est comparable à un sujet de même âge sans arythmie (82,84).
- La maladie de l'oreillette ou syndrome tachycardie-bradycardie où coexiste une FA paroxystique et une dysfonction sinusale (85).

- La fibrillation atriale secondaire (post-opératoires, infarctus, infection pulmonaire, péricardite...). Dans cette configuration le traitement du facteur déclenchant et de la fibrillation atriale concomitante permet habituellement d'éliminer l'arythmie (68).

2.5. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été impliqués dans l'augmentation progressive de la prévalence de la fibrillation atriale. On peut les distinguer en facteurs de risques cardio-vasculaires et non-cardiovasculaires.

2.5.1. Facteurs de risque cardiovasculaires

De manière générale, une cardiopathie sous-jacente est présente chez 70% des patients porteurs d'une fibrillation atriale. Et la prévalence de la FA semble liée de manière linéaire à la sévérité de la cardiopathie sous-jacente.

L'insuffisance cardiaque chronique augmente significativement le risque de développer une FA, avec un odds-ratio estimé à 4,5 chez l'homme (IC 95% [3,1 – 6,6]) et à 5,9 chez la femme (IC 95% [4,2 – 8,4]) (86).

Les autres facteurs identifiés sont les suivants : le diabète (71), l'hypertension (86,87), la pathologie valvulaire cardiaque, l'infarctus du myocarde (86,87), et l'obésité par le biais de la dilatation de l'atrium gauche (88) et le tabagisme chez les femmes (71).

En France l'étude observationnelle ALFA révèle les mêmes facteurs de risque : l'hypertension artérielle, l'insuffisance coronaire, l'insuffisance cardiaque et les valvulopathies (82).

2.5.2. Facteurs de risque non-cardiovasculaires

L'ensemble des facteurs de risque non-cardiovasculaires semblent plus associés aux formes de fibrillation atriale aiguës ou consécutives d'un état pathologique. Ces formes sont alors souvent réversibles, mais pas systématiquement.

La fibrillation atriale peut être causée par une toxicité directe sur les cardiomyocytes de l'oreillette. Cet effet se rencontre essentiellement au cours de l'intoxication alcoolique aiguë ou lors de la prise d'anthracyclines par exemple (68).

Les pathologies qui augmentent la pression dans les veines pulmonaires sont également à risque de développer une FA. Il s'agit de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'embolie pulmonaire ou le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (89).

Enfin une chirurgie cardio-thoracique, l'électrocution, la péricardite ou une myocardite, certaines pathologies endocriniennes (hyperthyroïdie, phéochromocytome), certains désordres métaboliques (hypokaliémie, par exemple) et certaines infections sévères sont également associés à un risque accru de survenue d'une FA (68).

Il existe enfin des formes idiopathiques familiales liées à des mutations des canaux ioniques cardiaques (68).

2.6. Complications et conséquences

La gravité de la fibrillation atriale dépend des risques thromboemboliques et de la cardiopathie sous-jacente.

Les deux complications les plus fréquentes sont le risque thromboembolique et d'insuffisance cardiaque (71).

2.6.1. Risque thromboembolique

Le risque thromboembolique lié à la FA regroupe le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT) et le risque d'embolies systémiques distales. Parmi ces complications thromboemboliques, les AVC sont les plus fréquents. Ils représentent, à eux seuls, trois quarts des complications thromboemboliques liées à la fibrillation atriale.

On estime qu'un AVC sur six survient dans un contexte de FA (90). Ainsi la fibrillation atriale multiplie par 5 à 6 le risque d'AVC par rapport à une population en rythme sinusal (91). Et ce risque augmente d'autant plus avec l'âge (91). Chez les patients porteurs de fibrillation atriale sans pathologie valvulaire rhumatismale, l'incidence des AVC est de 4,5% par an sans traitement anticoagulant (68).

Toutefois, la survenue d'un AVC chez un patient porteur d'une fibrillation atriale ne peut se réduire au risque thromboembolique intrinsèque que confère cette arythmie. Plus de 25% des AVC qui surviennent chez un patient porteur d'une fibrillation atriale sont dus à une pathologie cérébro-vasculaire intrinsèque, une cardiopathie emboligène autre, ou encore liés à l'athérome présent dans l'aorte proximale (92,93). L'évaluation du risque thromboembolique fait intervenir bon nombre d'autres facteurs individuels qui conditionnent le choix ou non d'un traitement anticoagulant préventif.

2.6.2. Risque d'insuffisance cardiaque

Il existe un lien étroit entre l'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale. Ce lien va à la fois dans un sens d'un facteur de risque, puisque l'insuffisance cardiaque fait le lit de la FA. Et il va également dans le sens de la conséquence puisque les patients porteurs de FA développent fréquemment une insuffisance cardiaque.

Wang et ses collaborateurs ont étudié cette relation temporelle entre les deux états pathologiques, dans la cohorte Framingham (65). Les auteurs ont mis en évidence sur cette cohorte que 38% des sujets ont développé d'abord une FA, 41% une insuffisance cardiaque en premier et pour 21% des sujets les deux diagnostics étaient posés le même jour. Toujours dans cette cohorte, l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les sujets porteurs de FA était de 33 pour 1000 par an, et l'incidence de la FA chez les patients était de 54 pour 1000 par an.

Dans la fibrillation atriale, la survenue d'une insuffisance cardiaque peut à la fois traduire la progression d'une cardiopathie sous-jacente, l'absence de contrôle adéquat du rythme ventriculaire ou la toxicité de certains médicaments anti-arythmiques.

2.6.3. Mortalité

Le lien entre la présence d'une fibrillation atriale et la mortalité est encore mal établi, en particulier en ce qui concerne un lien direct. Certaines études ont mis en évidence une augmentation de ce risque (94) alors que d'autres non (95). Dans la plupart des études ayant montré une augmentation de la mortalité chez les patients porteurs d'une FA est aussi bien liée à la sévérité de la cardiopathie sous-jacente que la seule présence de l'arythmie par FA (71,90,94,95).

Enfin, la présence d'une insuffisance cardiaque chez un patient porteur d'une fibrillation atriale augmente la mortalité (96,97).

2.6.4. Qualité de vie

La fibrillation atriale réduit les capacités fonctionnelles, entraîne une dyspnée, des palpitations, de la fatigue, une insuffisance cardiaque voire de l'angor qui affectent significativement la qualité de vie des patients (98). Même en cas de FA paroxystique, les patients rapportent une diminution de leur qualité de vie (99).

2.6.5. Hospitalisations et coûts

Environ un tiers des hospitalisations pour troubles du rythme cardiaque sont dus à la fibrillation atriale. Là aussi, la prévalence des admissions pour FA a augmentée durant ces dernières années du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de la prévalence des cardiopathies chroniques, et d'un diagnostic plus fréquent du fait de l'utilisation plus fréquente de l'électrocardiogramme en ambulatoire (68).

Dans une étude française basée sur les données du PMSI de 2005 à 2008(73), 84 000 hospitalisations avaient pour diagnostic principal la fibrillation atriale et 349 000 en tant que diagnostic associé. Ces données trouvaient également une progression croissante du nombre d'hospitalisations pour FA au cours des 3 ans.

La fibrillation atriale représente un coût de prise en charge très important pour la société. En 2004, l'étude COCAF (Cost Of Care in Atrial Fibrillation) a permis d'estimer le coût moyen des soins en France à 3209 € par patient (100). La moitié des coûts sont attribuables aux coûts d'hospitalisation. Ces patients sont principalement hospitalisés pour

insuffisance cardiaque ou pour les thérapeutiques telles que les cardioversions et les ablations. Le quart du coût est attribuable aux médicaments.

2.7. Prise en charge thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge de la FA sont les suivants : corriger les facteurs déclenchant, contrôler la fréquence cardiaque, restaurer le rythme sinusal et prévenir les complications thromboemboliques (68).

2.7.1. Le risque thromboembolique

2.7.1.1. Evaluation du risque thromboembolique

Le risque thromboembolique dépend en premier lieu du type de FA : pour la FA valvulaire la fréquence d'AVC est 17 fois supérieure à celle chez un sujet indemne de même âge. Pour le FA non valvulaire, cette fréquence est environ de 2 à 7 fois supérieure à celle chez un sujet indemne de même âge (68). Et pour ce qui est de la FA isolée du sujet de moins de 65 ans, le risque est si faible qu'aucun traitement préventif anticoagulant n'est recommandé (83). Ceci a également pour conséquence d'indiquer formellement le traitement anticoagulant en cas de FA valvulaire.

Mais la fibrillation atriale à elle seule n'explique pas le niveau de risque thromboembolique chez un patient. Le risque embolique annuel lié à la fibrillation atriale seule est estimé à 4,5% (68). L'évaluation du risque thromboembolique doit se faire de manière individuelle. Il existe de facteurs cliniques (101) et échographiques (102) qui, lorsqu'ils sont présents chez un patient en FA, majorent le risque thromboembolique.

Parmi les facteurs de risque cliniques indépendants identifiés dans le cadre de la FA non valvulaire on note : les antécédents personnels d'AIT ou d'AVC, l'avancée en âge, l'insuffisance cardiaque documentée avec une dysfonction systolique modérée à sévère, l'hypertension artérielle non équilibrée, le diabète, le sexe féminin (103).

L'échographie cardiaque peut être un outil supplémentaire d'évaluation du risque thromboembolique. En échographie cardiaque trans-thoracique, seule la dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère apparaît comme un élément prédictif indépendant de

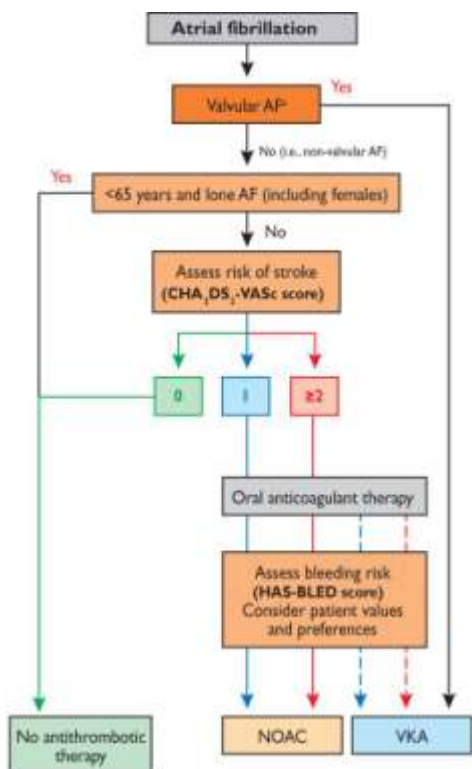
risque thromboembolique (102). Mais l'échographie trans-oesophagienne est plus sensible pour la détection des thrombi intra-auriculaires (104). Mais cet examen échographique n'est indispensable et utilisé en routine clinique qu'avant une cardioversion afin d'éliminer formellement tout thrombus intra-cardiaque.

Jusqu'en 2010, l'European Society of Cardiology (ESC) recommandait l'évaluation du risque thromboembolique par classification des patients en trois catégories : à faible risque, à risque modéré ou à haut-risque (3). Cette stratégie de classification en 3 groupes ne permettait pas de bien évaluer le risque thromboembolique de chaque patient. Désormais, seuls les patients à faible risque de moins de 65 ans, souffrant de FA isolée, ayant une contre-indication au traitement anticoagulant ou un score CHA₂DS₂-VASc égal à 0 ne requièrent pas de traitement préventif par anticoagulants (3). Hormis ces patients, tout sujet en FA est susceptible d'être éligible à un traitement anticoagulant.

Le choix du traitement anticoagulant est laissé à l'appréciation du prescripteur après évaluation de la balance bénéfice-risque d'un tel traitement. Le bénéfice peut être évalué en fonction de la réduction du risque thromboembolique pour chaque patient. Plusieurs scores ont été développés en répertoriant les principaux facteurs de risque thromboemboliques étudiés. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation du score CHA₂DS₂-VASc dans la fibrillation atriale non-valvulaire (3). Les détails du score CHA₂DS₂-VASc sont disponibles en annexe 6. L'apport majeur de ce score, est de souligner l'importance du facteur « âge » par une pondération de 2 points au-delà de 75 ans et d'introduire d'autres facteurs tels que le sexe féminin ou encore la présence d'une maladie vasculaire dans le compte des facteurs de risque thromboembolique dans la FA non valvulaire.

2.7.1.2. Prévention médicamenteuse du risque thromboembolique

La stratégie de prise en charge médicamenteuse du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale est clarifiée par les recommandations de l'ESC en date d'août 2012 [Figure 6] (3).



Flèche pleine : meilleure option ; flèche pointillée : option alternative
 AF : Fibrillation atriale
 NOAC : nouveaux anticoagulants oraux
 VKA : antivitamine K

Figure 6. Choix du traitement anticoagulant dans la fibrillation atriale (3)

La nouveauté dans les recommandations de l’ESC de 2012, place les nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs du Xa et du IIa, en première ligne dans la prévention du risque thromboembolique chez les sujets porteurs d’une FA. Ces molécules viennent concurrencer l’utilisation traditionnelle des antivitamines K dans cette indication (3).

Le traitement anticoagulant par antivitamine K a fait la preuve de son efficacité dans le prévention du risque thromboembolique (105), ainsi qu’en terme d’espérance de vie et de qualité de vie (106, 107). Les AVK réduisent de 64% le risque d’AVC ischémique contre placebo (3, 105).

Les anti-agrégants plaquettaires (AAP), bien qu’ayant fait la preuve d’une diminution du risque thromboembolique contre placebo dans la FA, n’ont à l’heure actuelle plus aucune indication même chez des patients à faible risque thromboembolique (3). Ils diminuent de 19% le risque d’AVC contre placebo (68, 105). Les anti-agrégants plaquettaires ont un risque hémorragique, notamment sur les hémorragies majeures et intracrâniennes, identique aux

AVK même chez le sujet âgé (108). L'utilisation des AAP dans la fibrillation atriale doit être réservée aux patients pour lesquels il existe une contre-indication formelle aux AVK ou aux nouveaux anticoagulants oraux (3). Les molécules recommandées sont une association aspirine 75-100 mg et clopidogrel 75 mg par jour, ou aspirine en monothérapie à la dose de 75 à 325 mg/j.

2.7.1.3. Stratégies non médicamenteuse de prévention du risque thromboembolique

Le siège de prédilection de formation des thrombi est l'appendice de l'atrium gauche ou auricule. La fermeture de cet auricule peut se faire par l'implantation percutanée d'une prothèse d'Amplatz ou par voie chirurgicale classique. Bien que 95% des thrombi soient visualisés dans ce site par échographie trans-thoracique, ces techniques n'ont pas fait la preuve de la prévention du risque d'AVC (109). De fait, l'ESC ne recommande ces techniques que chez les patients à haut risque thromboembolique ayant une contre-indication à une anticoagulation orale à long terme (3).

2.7.2. Prise en charge rythmique

2.7.2.1. Ralentir la fréquence cardiaque

En l'absence de contrôle de la fréquence ventriculaire, la FA conduit à une insuffisance cardiaque congestive sévère. Le ralentissement de la fréquence cardiaque améliore le remplissage ventriculaire et les symptômes de la FA. Cette stratégie est à faible coût, elle évite les inconvénients des anti-arythmiques et évite les cardioversions itératives et a un faible coût (110).

En revanche, la persistance de la FA n'empêche pas le remodelage tissulaire induit par la fibrillation atriale, la contraction auriculaire reste perturbée ce qui entretient les conséquences hémodynamiques et thromboemboliques (111).

Les moyens médicamenteux disponibles pour ralentir la fréquence cardiaque sont les digitaliques, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques (68). Les recommandations mentionnent un objectif de fréquence cardiaque de 60 à 80 battements par minute au repos, et de 90 à 115 battements par minute à l'effort (68). En réalité, la fréquence cardiaque n'est pas

corrélée au pronostic et ne doit pas être une finalité (112). L'efficacité des différentes classes médicamenteuses étant similaire sur la fréquence cardiaque, le choix thérapeutique doit être guidé par la tolérance individuelle de chaque patient. En particulier chez le sujet âgé en fonction de l'activité physique et de la symptomatologie au repos et à l'effort.

En cas de syndrome tachycardie-bradycardie, ou de maladie de l'oreillette, l'implantation d'un pace-maker peut être nécessaire pour les périodes de bradycardie en adjonction d'un traitement bradycardisant pour les périodes de tachycardie (68).

2.7.2.2. Restaurer le rythme sinusal

2.7.2.2.1. La cardioversion

La cardioversion a de nombreux avantages théoriques (111,113) : en restaurant le rythme sinusal, elle vise à éviter les symptômes et les complications hémodynamiques et thromboemboliques de la FA. Idéalement, si le rythme sinusal est maintenu à long terme, la fonction cardiaque peut se maintenir et le traitement anticoagulant peut être arrêté. Cette cardioversion semble d'autant plus efficace qu'elle est faite précocement (114).

Mais les inconvénients sont notables : d'abord il existe un effet pro-arythmique et un effet inotrope négatif de la quasi-totalité des anti-arythmiques prescrits. Ensuite, une protection du risque thromboembolique reste indispensable, au moins temporairement, quelle que soit la technique choisie de cardioversion (3). La seule exception à cette absence d'anticoagulation efficace est l'absence de thrombus intracardiaque affirmée par échographie cardiaque. Enfin l'efficacité immédiate de la cardioversion est variable, et le risque de récurrence est conséquent : à 1 an, 25% des patients régularisés sont encore en rythme sinusal (68).

Il existe deux méthodes de cardioversion : électrique et médicamenteuse. La cardioversion électrique externe ou endocavitaire est plus efficace mais doit se faire sous anesthésie générale (68). Elle reste actuellement réservée aux fibrillations atriales mal tolérées sur le plan hémodynamique. De nombreux médicaments ont la propriété de réduire la FA et de maintenir le rythme sinusal. Ces anti-arythmiques doivent être choisis sur la base de l'évaluation d'une cardiopathie sous-jacente.

2.7.2.2.2. L'ablation électrophysiologique

Lorsque la fibrillation atriale est initiée par des foyers ectopiques, l'ablation de ces foyers peut se faire par radiofréquence. Cette technique conduit à une déconnection électrique du reste du myocarde du foyer d'automatisme ectopique (78).

Le taux de récurrence est malgré tout élevé (15 à 45%). L'ablation par radiofréquence peut causer de sérieuses complications telles que la sténose pulmonaire (115).

Cette technique reste un outil de deuxième intention. Elle est actuellement réservée chez des patients jeunes, porteurs de fibrillation atriale paroxystique symptomatique et résistants à plusieurs traitements anti-arythmiques conduits à dose optimale. Elle doit se faire par des spécialistes en électrophysiologie, entraînés, dans des centres de référence (3).

2.7.2.3. Ralentir le rythme cardiaque ou restaurer le rythme sinusal ?

Plusieurs études ont évaluées une stratégie de contrôle de l'arythmie par réduction de la fréquence cardiaque ou par restauration du rythme sinusal. Les différentes études (AFFIRM, STAF, RACE, HOT CAFE, AF-CHF) n'ont pas montré de différence de mortalité, de qualité de vie des patients, de survenue d'une insuffisance cardiaque ou de diminution du risque de survenue d'un AVC entre ces deux stratégies (116). En réalité le choix de la stratégie thérapeutique diffère d'un patient à l'autre. Le choix dépend souvent de l'objectif à moyen et long terme, du type de FA, de la présence ou non de symptômes et de leur sévérité, de l'association à une cardiopathie sous-jacente, de l'âge (68).

2.8. Particularités de la FA chez le sujet âgé

2.8.1. Epidémiologie

La fibrillation atriale apparaît nettement comme une pathologie du sujet âgé : La prévalence augmente avec l'âge [Figure 3] et double par décade au-delà de 50 ans (69).

Les changements structurels du tissu cardiaque liés au vieillissement semblent favoriser la survenue d'une fibrillation atriale (67).

2.8.2. Risque thromboembolique

La proportion d'AVC attribuables à la fibrillation atriale augmente avec l'âge. Dans l'étude Framingham, l'incidence annuelle d'AVC dus à la FA était de 23,5% chez les patients de 80 à 89 ans contre 1,5% chez les patients de moins de 59 ans (91) [Figure 7].

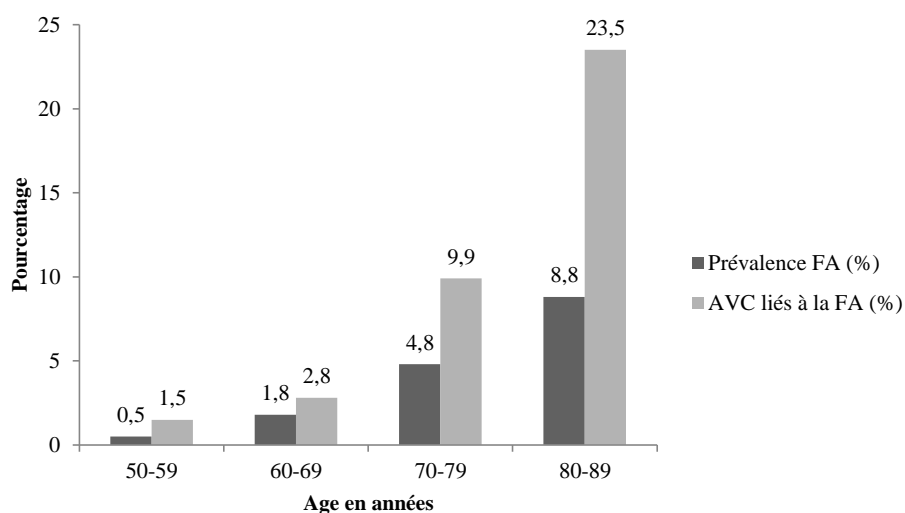


Figure 7. Prévalence de la FA en fonction de l'âge et pourcentage d'AVC attribuables à la FA (91).

L'âge en lui-même, surtout après 75 ans, fait du patient âgé un sujet à haut risque thromboembolique [Figure 7]. Or, avec l'avancée en âge viennent souvent se cumuler les autres facteurs de risque associés à une majoration du risque embolique ou du risque d'AVC (91). Un sujet âgé sur deux souffre d'hypertension (117) et environ 12% d'entre eux présentent une sténose carotidienne (118) et enfin l'âge est également un facteur de risque indépendant d'athérosclérose (55).

Le vieillissement cardiaque prédispose également à la formation d'un thrombus intracavitaire par le biais de la dilatation de l'oreillette gauche et la réduction de vitesse des flux sanguins intra-auriculaires (119,120).

2.8.3. Insuffisance cardiaque

Comme nous l'avons décrit précédemment, la deuxième grande complication de la FA est l'insuffisance cardiaque. En effet, la FA conduit à une perte de la systole auriculaire donc un moins bon remplissage ventriculaire gauche et une baisse de la perfusion des organes périphériques (68). Chez le sujet âgé, s'y ajoute une altération de la compliance du ventricule gauche (58–61), aggravant les troubles du remplissage ventriculaire gauche et conduisant à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

2.8.4. Tendance globale à une sous-prescription du traitement anticoagulant

Bien qu'ayant une efficacité reconnue, les AVK restent largement sous-utilisés chez les patients âgés en FA (121,122), en particulier après 85 ans [Figure 8]. Il semble exister une tendance à la sous-prescription du traitement anticoagulant à la fois par méconnaissance des bénéfices et par surestimation du risque hémorragique (122,123).

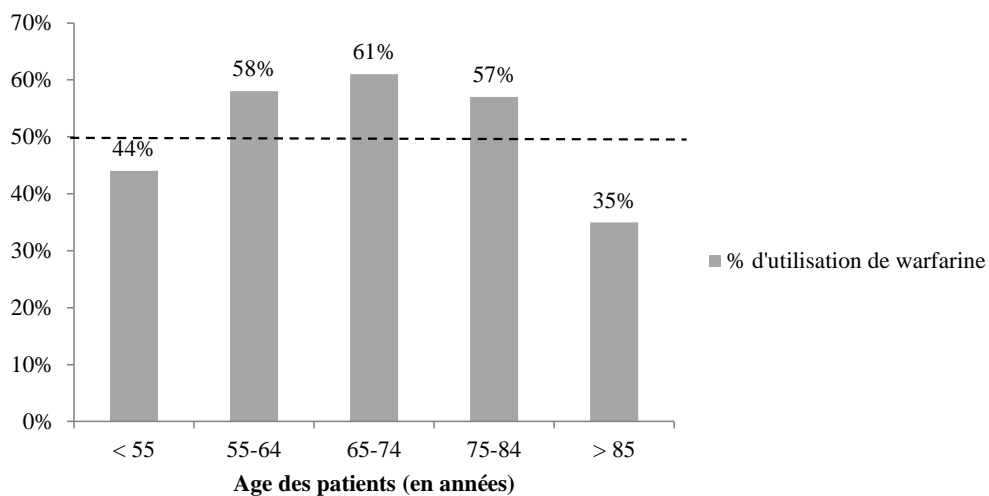


Figure 8. Sous-utilisation des anticoagulants dans la fibrillation atriale. (122)

Les critères de sous-prescription évoqués sont le plus souvent non fondés : l'âge, les troubles cognitifs, les chutes (110).

Certes l'avancée en âge confère un risque hémorragique accru sous anticoagulants (124) souvent du fait des pathologies associées. Mais l'âge en soi, ne doit pas être le seul

facteur limitant de la prescription d'un traitement anticoagulant chez le sujet âgé en fibrillation atriale. C'est seulement au-delà de 85 ans que l'âge apparaît comme facteur indépendant de risque hémorragique accru chez les patients traités par AVK (125).

Le risque de chute est un motif fréquemment invoqué pour ne pas prescrire des AVK aux sujets âgés, mais peu d'études ont en définitive évalué ce risque. Le fait d'être traité par AVK ne majore pas l'incidence de survenue d'une hémorragie intracérébrale (126). Le risque d'hématome sous-dural est si faible que même chez un patient recevant des AVK pour une fibrillation atriale, il devrait chuter environ 300 fois dans l'année pour que le risque lié au traitement anticoagulant efface les bénéfices induits (125).

Les troubles cognitifs en eux-mêmes ne contre-indiquent pas le traitement anticoagulant mais l'instauration et la surveillance du traitement ne pourront se faire qu'en présence d'un entourage très présent (125).

3. Antagonistes de la vitamine K et équilibre de l'INR

3.1. Les antagonistes de la vitamine K

3.1.1. Rappels pharmacocinétiques

La vitamine K est un composé liposoluble, découvert en 1935 par Carl Henrik Dam (127). Il avait en effet identifié que des poussins nourris avec un régime sans graisses mourraient d'un syndrome hémorragique, non corrigé par la supplémentation en cholestérol qui était le sujet d'étude princeps. Il nomme alors ce composé « vitamine K » tiré de l'allemand et du danois « Koagulation ».

La vitamine K est un co-substrat de la γ -carboxylation des protéines vitamine K dépendantes. Ces protéines vitamine K dépendantes regroupent :

- des protéines procoagulantes (facteur II, VII, IX et X) et anticoagulantes (protéines C, S et Z) ;
- des protéines du métabolisme osseux (ostéocalcine, protéine Gla de la matrice) ;
- la protéine *Gas6* impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Cette γ -carboxylation permet la chélation d'ions calcium chargés positivement qui permettent alors la liaison avec des surfaces anioniques (phospholipides des membranes cellulaires par exemple).

La vitamine K est synthétisée par les bactéries du tube digestif ou est apportée par l'alimentation (essentiellement les végétaux verts). Etant donné le cycle de régénération de la vitamine K [Figure 9], les carences sont rares, sauf dénutrition profonde ou chez le nouveau-né allaité.

En 1940, Karl Link isole l'agent responsable de l'activité anticoagulante et le synthétise la même année. Il le nomme dicoumarol. Dans le même temps, il montre qu'un traitement par vitamine K1 bloque l'effet de cette molécule (128). Après la découverte de cette molécule, l'équipe de Link développe 106 analogues du dicoumarol. Parmi ces analogues, une molécule est développée comme raticide, nommée warfarine (WARF + -arin, pour coumarine) en l'honneur de la *Wisconsin Alumni Research Foundation* qui a financé les recherches du Pr Karl Link.

Les essais cliniques sur la warfarine ne débutèrent aux USA qu'en 1953 (128). Son utilisation comme anticoagulant connut un essor fulgurant lorsqu'en 1955, le président Eisenhower bénéficia d'un traitement par la warfarine à la suite d'une crise cardiaque (128).

Le mécanisme anticoagulant des antivitamines K (AVK) fonctionne par inhibition enzymatique de la vitamine K oxydo-réductase (VKOR). Ce mécanisme a été mis en évidence en 1978, par le Dr Johan Stenflo. Le mécanisme exact est celui décrit par Fasco et ses collaborateurs (129) : les antagonistes de la vitamine K se fixent sur un centre d'oxydoréduction de la forme époxyde de vitamine K inhibant de manière irréversible la réduction de celle-ci. La diminution de la γ -carboxylation des facteurs vitamine K dépendants conduit à la synthèse de facteurs non fonctionnels.

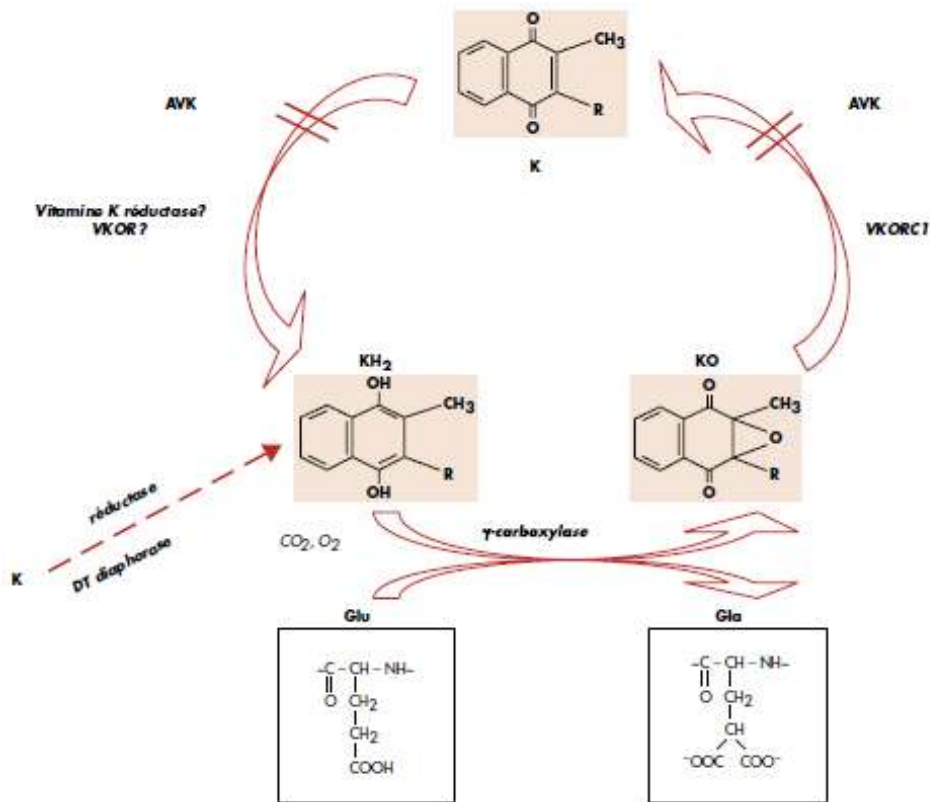


Figure 9. Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des AVK. K : forme quinone ; KH₂ : forme hydroquinone ; KO : forme époxyde ; VKORC1 : sous-unité C1 du complexe vitamine K oxydoréductase (VKOR). (130)

Au niveau hépatique, la forme oxydée peut être réduite à partir de la forme quinone via d'autres réductases peu sensibles aux AVK. C'est cette voie secondaire, physiologiquement peu active, qui est active lors de l'utilisation de la vitamine K1 comme antidote en cas de surdosage ou d'intoxication aux AVK.

Les AVK sont administrés par voie orale et présentent une absorption digestive rapide et importante (plus de 80%). La concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 2 à 6 heures après l'absorption orale. Le transport plasmatique se fait via l'albumine à hauteur de 97% (131). Le métabolisme est hépatique via essentiellement le CYP2C9 du cytochrome P450 (132) pour les dérivés coumariniques, et un peu moins par le CYP3A4, CYP1A2 et

CYP2C19. Puis les AVK subissent le cycle entéro-hépatique et une élimination urinaire sous forme active ou métabolisée.

La demi-vie d'élimination est variable d'une molécule à l'autre : molécule à demi-vie courte (acénocoumarol, environ 8 heures), une molécule à demi-vie intermédiaire (fluindione, environ 30 heures) et une molécule à demi-vie longue (warfarine, environ 40 heures).

3.1.2. Indications actuelles des AVK en France

Les antagonistes de la vitamine K ou antivitamines K (AVK) sont utilisés en thérapeutique depuis 60 ans, dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle.

On retient actuellement trois indications de traitement majeures des AVK en France (133) :

- Dans le cadre des cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Dans le cadre des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, etc.) : prévention des complications thromboemboliques en relais de l'héparine.
- Dans le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.

3.1.3. Prescription et consommation actuelle des AVK en France

Les AVK aujourd'hui commercialisés en France appartiennent à deux familles distinctes selon leur structure chimique [Figure 10]. Les dérivés coumariniques d'une part : la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom® et MiniSintrom®). Les dérivés de l'indane-dione d'autre part avec la fluindione (Previscan®) qui n'est disponible qu'en France.

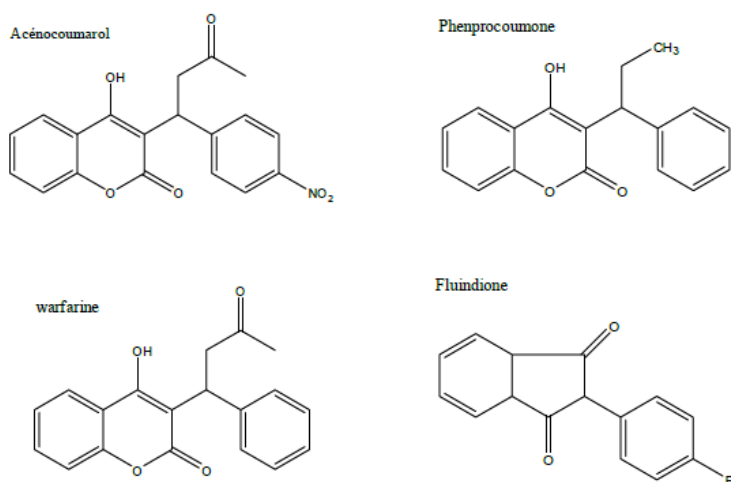


Figure 10. Structure chimique des antivitamines K

3.1.3.1. Prescription des AVK en France

En France, la plupart des prescriptions initiales d'AVK sont effectuées par un médecin spécialiste (en général, le cardiologue) alors que l'information des patients sur leur traitement et leur suivi sont assurés dans plus de 90 % des cas par des médecins généralistes (134). Il n'y pas actuellement en France de programme d'éducation thérapeutique lié au suivi de ces traitements, exception faite de quelques initiatives au dépend des cliniques d'anticoagulants, dans certains hôpitaux ou réseaux de santé (135).

En 2006, la base de données THALES composée de 1200 médecins généralistes et de 100 cardiologues a servi de base pour une analyse descriptive des caractéristiques de la population traitée par AVK en France (136). D'après ces données, la part de patient sous AVK dans la patientèle représente 1,22% chez les médecins généralistes et 7,7% chez les cardiologues. Le nombre de nouveaux patients traités par AVK, défini par le nombre de patients traités pour la 1^{ère} fois par AVK depuis 2 ans chez le prescripteur et hors nouveaux patients, correspondait à 21,9 % de la patientèle des médecins généralistes et 25,6 % de la patientèle de cardiologues.

3.1.3.2. Consommation des AVK dans la population générale

En 2011, on estime à 1,1 million le nombre de personnes ayant pris des AVK en France, ceux-ci sont habituellement prescrits pour une durée prolongée (137). La consommation des anticoagulants n'a cessé d'augmenter depuis 10 ans, avec un nombre de boîtes vendues d'AVK ayant presque doublé (137).

Les consommateurs d'AVK sont essentiellement des sujets âgés : l'âge moyen est de 72,5 ans, majoritairement des hommes (51,7%) (136,137).

En France, la fluindione est la molécule la plus utilisée : elle est prescrite chez 81,4% des bénéficiaires (137). L'acénocoumarol est prescrite chez 9,13% des patients et la warfarine chez 9,5% (137).

3.1.3.3. Consommation des AVK chez les sujets âgés

Les antagonistes de la vitamine K sont un des traitements les plus fréquemment prescrits chez les sujets âgés. L'exposition aux anticoagulants oraux augmente avec l'âge (137).

L'exposition des anticoagulants augmente avec l'âge : 5,09% des 65-74 ans, 11,22 % des 75-84 ans et 13,21% des plus de 85 ans ont consommés des AVK au cours de l'année 2011 (137).

3.1.4. Risques liés à la consommation d'AVK

En France, les AVK sont la première cause d'évènement indésirable grave (EIG) en lien avec un médicament : ils sont mis en cause dans 31% des EIG en 2009 (138).

3.1.4.1. Risque hémorragique

On estime entre 5000 et 6000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies par AVK, qui sont les complications les plus fréquentes de ces traitements (137). Il s'agit d'hémorragies ou d'hématome intracérébral, d'hématome du psoas, d'hémorragie intra-abdominale ou encore d'hémorragie intra-articulaire.

Les hémorragies dites graves selon les recommandations de la HAS d'avril 2008 regroupent les situations suivantes : abondance du saignement apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique, localisation pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel, absence de contrôle par des moyens usuels, nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier (139). Elles varient de 2,5% à 6,2% selon les études. Trois facteurs sont particulièrement associés au risque de survenue de ces hémorragies majeures : l'âge de plus de 75 ans (140,141) et le début du traitement (du 1^{er} au 6^{ème} mois selon les études) (142) et l'intensité de l'anticoagulation (143).

Le risque hémorragique global sous AVK est estimé de 3,4 à 18,5% selon les études. Il est évidemment lié aux conditions de surdosage en AVK, particulièrement lorsque l'INR est supérieur ou égal à 4,5 [Figure 11].

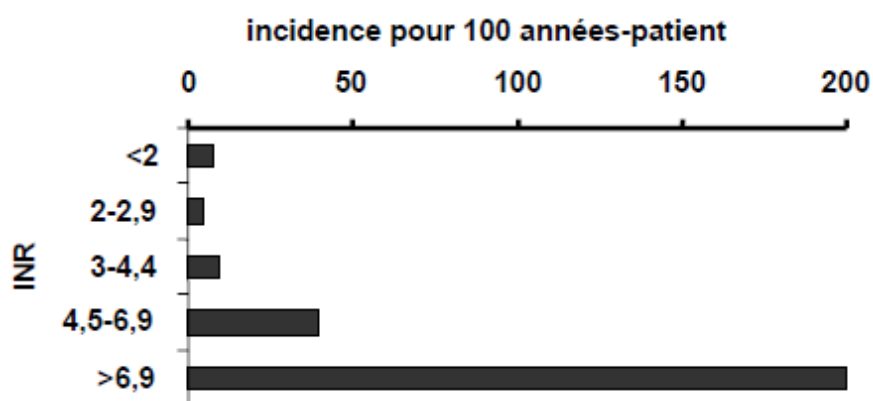


Figure 11. Risque hémorragique spontané sous AVK en fonction de l'INR.(8)

Les facteurs prédictifs des événements hémorragiques sous AVK sont outre l'intensité de l'anticoagulation : les antécédents de saignement (en particulier gastro-intestinaux), l'âge (variable selon les auteurs entre plus de 60 et plus de 75 ans), plusieurs états morbides (cancer, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, HTA, AVC), la consommation chronique d'alcool, certaines associations médicamenteuses en particulier les anti-agrégants plaquettaires (124).

Chez le sujet âgé, l'augmentation du risque hémorragique sous AVK est multifactorielle (144). Il faut dissocier le risque lié à l'âge lui-même et celui liées aux

pathologies associées. Ainsi l'âge n'apparaît comme facteur de risque indépendant qu'au-delà de 85 ans (145) [Figure 12]. Les autres facteurs de risque clairement identifiés majorant le risque hémorragique sous AVK sont les suivants : un saignement actif, une thrombopénie inférieure à 50 000/mm³, une HTA non contrôlée, la non compliance au traitement ou à la surveillance biologique des AVK (125).

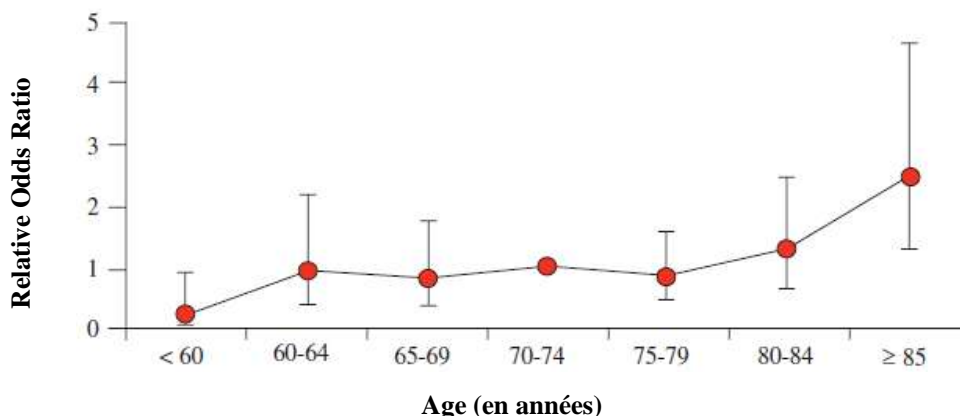


Figure 12. Odds Ratio de risque hémorragique sous AVK en fonction de l'âge (145)

Plusieurs outils d'évaluation du risque hémorragique sous AVK ont été développés. Ils soulignent les principaux facteurs de risque validés, impliqués dans la survenue d'un événement hémorragique sous AVK. Les détails de chacun des scores développés ci-après sont disponibles en annexe.

Le premier score développé est le score OBRI (Outpatient Bleeding Risk Index). Il a été établi en 1998 par Beyth et ses collaborateurs chez des patients débutant la warfarine, quelle qu'en soit l'indication (146). Il évalue le risque d'hémorragie majeure à 3 et 12 mois en fonction d'un score de 0 à 4. Cet outil est disponible en annexe 6.

Puis Kuijer et ses collaborateurs en 1999 ont construits un score pondéré en fonction des risques identifiés dans la littérature comme majorant le risque de saignement sous traitement anticoagulant. La population étudiée était constituée de 260 patients, âgés en moyenne de 60 ans et atteints de thrombose veineuse profonde (147). Le score ainsi constitué prédit un risque hémorragique à 3 mois allant de 0% dans le groupe à faible risque (0 points) à 26% dans le groupe à risque élevé (plus de 3 points). Cet outil est disponible en annexe 7.

Le score HEMORR₂HAGES, a été élaboré par Gage et ses collaborateurs en 2006 et validé sur une cohorte de 3 791 patients atteint de FA d'âge moyen 80 ans, dont 1604 traités par warfarine (148). Le score obtenu classe un risque d'hémorragie majeure pour 100 patients-année allant de 1,9% pour un score de 0 point à 12,3% pour un score > 5 points. Cet outil est disponible en annexe 8.

Le score HAS-BLED, lui a été conçu par Pisters et ses collaborateurs en 2010, à partir de la cohorte de l'Euro Heart Survey groupant 5 333 patients, diagnostiqués en ACFA, d'âge moyen 66,8 ans. Le risque de saignement augmente de manière notable lorsque le score HAS-BLED est supérieur ou égal à 3. Le score évalue le risque hémorragique pour 100 patients par an. Cet outil est disponible en annexe 9.

L'ESC recommande à l'heure actuelle l'utilisation du score HAS-BLED ou HEMORR₂HAGES pour l'évaluation du risque hémorragique sous AVK (3).

3.1.4.2. Risque non hémorragique

Les manifestations non hémorragiques sont plus rares que les manifestations hémorragiques mais imposent l'arrêt définitif du traitement.

De rares cas de nécrose cutanée localisée ont été rapportés au cours du traitement par AVK, pouvant être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou S (149–152). D'autres cas de nécrose cutanée ont été rapportés lorsque les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (153,154).

Des réactions immuno-allergiques ont également été observées, résolutive à l'arrêt du traitement (137). Elles peuvent concerner la molécule active ou ses excipients (présence de gluten dans la fluindione, et de lactose).

3.1.5. Facteurs modulant la réponse aux AVK

Les AVK sont des médicaments difficiles à manier du fait d'une part de la marge thérapeutique étroite et, d'autre part, du fait d'une importante variabilité inter- et intra-

individuelle dans la réponse au traitement. Pour exemple, la dose quotidienne de warfarine peut varier d'un facteur 16 d'un individu à l'autre (155).

Chez les sujets d'âge moyen, 40 à 60% de la variabilité inter-individuelle de la dose à l'équilibre est liée à l'âge et aux polymorphismes génétiques (155). Chez les sujets âgés, l'âge et les polymorphismes génétiques n'expliquent que 25% de la variabilité à la dose d'équilibre (156).

Mais de nombreux autres facteurs interfèrent avec la réponse aux AVK.

3.1.5.1. Facteurs physiologiques et pathologiques

Les caractéristiques démographiques du patient ont été les premiers facteurs de variabilité identifiés dans la réponse aux AVK. L'âge est un premier facteur limitant avec une diminution de 6 à 10% de la dose à l'équilibre par décennie (157,158). Ceci s'explique par plusieurs facteurs pharmacocinétiques. D'abord une diminution de l'absorption digestive, ensuite une diminution de métabolisme hépatique, à la fois par diminution du flux sanguin hépatique et de l'activité enzymatique. La distribution du médicament est modifiée en fonction de l'état d'hydratation du sujet mais aussi par la diminution de la synthèse des protéines plasmatiques. Enfin, la fonction rénale est souvent altérée ce qui conduit à un risque d'accumulation du principe actif.

Plusieurs processus pathologiques ont également montré leur lien avec la réponse aux AVK.

L'insuffisance hépatocellulaire diminue la synthèse des facteurs de coagulation, potentialisant ainsi les effets des AVK. A cela s'ajoute de fait une diminution du métabolisme des AVK qui conduit alors à leur accumulation. Toutefois, l'INR bas des patients souffrant de pathologie hépatique ne correspond pas aux mêmes taux de facteurs de coagulation que ceux sous warfarine. Ainsi ce qui peut être pris ce qui peut être pris pour un état d'auto-anticoagulation n'est pas suffisant pour prévenir le risque thromboembolique chez les patients porteurs d'une pathologie hépatique (159). L'insuffisance hépatique sévère fait toutefois parti des contre-indications absolues d'instauration d'un traitement par AVK (133).

Les pathologies thyroïdiennes font varier la vitesse de dégradation des facteurs de coagulation. L'hyperthyroïdie augmente leur dégradation et inversement. De fait,

l'hyperthyroïdie potentialise l'effet des AVK (160,161), en diminuant encore plus le taux de facteurs de coagulation. Le raisonnement inverse est valable en cas d'hypothyroïdie, où le malade nécessite des doses plus importantes pour être efficaces.

L'insuffisance cardiaque décompensée pourrait augmenter l'effet des AVK, une surveillance accrue de l'INR est recommandée (162), du fait de l'altération du volume de distribution des AVK.

L'insuffisance rénale au stade terminal, potentialise l'effet des AVK par diminution du métabolisme rénal des AVK (163). L'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min fait partie des contre-indications relatives de l'instauration ou du maintien d'un traitement par AVK (133).

Les états d'hypercatabolisme augmentent la clairance des facteurs de coagulation. C'est notamment le cas des pathologies néoplasiques, largement reconnues comme pourvoyeuses de difficultés à équilibrer l'INR (164,165).

Les états de malabsorption ou de diarrhée (165,166) favorisent la baisse d'absorption de la vitamine K, donc potentialisent les AVK.

Le sepsis ou la survenue d'une fièvre favorisent le risque de surdosage (166). L'influence de ces différents facteurs provient non seulement de la pathologie elle-même mais également des médicaments administrés pour les traiter (antibiotiques, cf 3.1.1.2.).

La malnutrition protéino-énergétique, fréquente chez le sujet âgé, est un autre facteur de risque de surdosage en AVK (167) soit par augmentation de la fraction libre du médicament (hypoprotidémie), soit par carence d'apport en vitamine K.

L'obésité est un autre facteur influençant la réponse au traitement par AVK. Il semble en effet exister une certaine « résistance » aux AVK avec une durée moyenne d'atteinte de la dose d'équilibre plus longue, une dose moyenne journalière plus élevée dans les populations de patients souffrant d'obésité et d'obésité morbide (168).

3.1.5.2. Facteurs génétiques

La pharmacogénétique est l'identification des polymorphismes génétiques impliqués dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique des médicaments. On définit le polymorphisme génétique lorsqu'une mutation est présente dans la population à une fréquence supérieure à 1%. Il existe plusieurs polymorphismes génétiques à l'origine de variation des réponses aux AVK. Parmi eux, deux gènes sont particulièrement impliqués : l'un codant pour l'isoforme 2C9 du cytochrome P450 et l'autre pour la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Ces modifications génétiques conduisent majoritairement¹ à une hypersensibilité aux AVK, nécessitant des doses moindres d'AVK.

D'abord les mutations du gène codant pour le CYP2C9, diminuant alors le métabolisme hépatique des dérivés coumariniques, essentiellement la warfarine, peu l'acénocoumarol. Les polymorphismes de CYP2C9 varient en fonction de l'ethnie. Dans la population caucasienne, les deux variants les plus fréquents sont présents chez près d'un tiers de la population (169). Dans une étude rétrospective menée sur 185 patients, Higashi et ses collaborateurs ont montré que la possession d'au moins un allèle muté du CYP2C9 est associée de manière significative à un risque de surdosage, à un allongement du délai d'atteinte de l'équilibre et surtout à une augmentation du risque d'hémorragies majeures (HR 2,39 avec IC 95% : 1,18-4,86] (170). Une méta-analyse de 2009 a même quantifié la réduction de dose à l'équilibre de warfarine : entre le génotype sauvage et certains sujets homozygotes mutés la réduction de dose peut aller jusqu'à -75% (171). Des relations similaires ont été mises en évidence pour l'acénocoumarol (172).

Il existe également des mutations du gène codant pour l'enzyme vitamine K époxyde réductase (VKORC1), cible directe des AVK. Les différents polymorphismes de ce gène confèrent une plus ou moins grande sensibilité aux AVK et donc une dose à l'équilibre significativement différente (173–176). Les polymorphismes de ce gène sont également impliqués dans de rares cas de résistance aux AVK.

¹Après avoir exclu les autres causes de résistance aux AVK (défaut d'observance, interaction médicamenteuse de type induction enzymatique, défaut d'absorption), une origine génétique peut être recherchée. Celle-ci intéresse le gène codant pour VKORC1. Ces mutations sont donc à contrario *hyposensibilisantes*.

Au total, l'analyse combinée des polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 permet d'expliquer 30 à 40% de la variabilité individuelle de la dose à l'équilibre de warfarine [Figure 13].

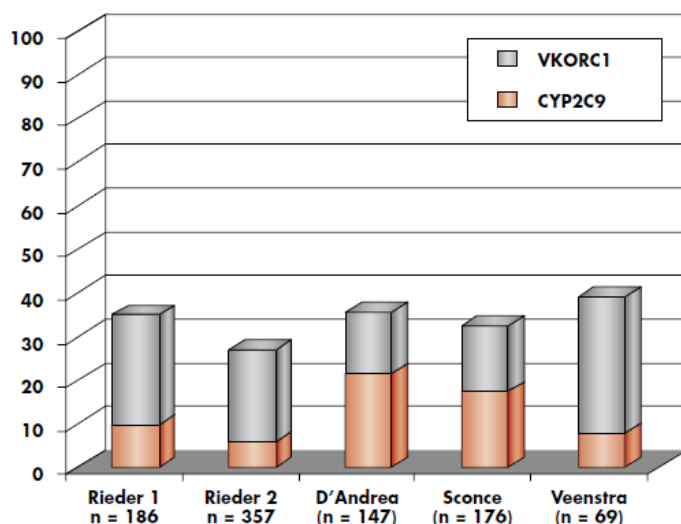


Figure 13. Part de la variabilité de la dose à l'équilibre de warfarine liée aux polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 (173,174,176,177).

Il faut également souligner l'effet additif de ces polymorphismes. En effet les patients porteurs simultanément des deux gènes mutés ont des doses à l'équilibre plus faible que pour les patients sauvages ou porteur d'un seul allèle muté (155). Ces patients sont donc plus exposés à un délai plus long de stabilisation du traitement et à un risque de surdosage. Ce risque hémorragique est majeur à l'instauration du traitement du fait de doses standardisées trop élevées chez ces patients hypersensibles.

Plus récemment, une autre mutation du cytochrome P450 a été identifiée comme responsable d'une variabilité de la réponse aux AVK : le CYP4F2. La présence de l'allèle muté entraîne une hyposensibilité aux AVK, requérant des doses de warfarine de 0,5 mg par jour et par allèle muté pour atteindre l'équilibre INR (178). La fréquence de cette mutation est toutefois nettement moindre que celle de CYP2C9 et de VKORC1, n'expliquant que pour 2% environ la variabilité de la réponse aux AVK (178,179).

3.1.5.3. Interactions liées à l'alimentation et à la prise de toxiques

L'ingestion de vitamine K alimentaire est très variable d'un sujet à un autre en fonction de son régime et de ses habitudes alimentaires. La réduction des apports potentialise l'effet des AVK et inversement. Pourtant, une surcharge en vitamine K de plusieurs centaines de microgrammes, correspondant à plusieurs saladiers de légumes verts, pendant plusieurs jours de suite ne fait que très peu varier l'INR (diminution d'environ 0,2) (180). En l'état actuel des connaissances, le traitement par AVK ne justifie pas de régime alimentaire particulier. En revanche, une surveillance rapprochée de l'INR est conseillé en cas de régime en vue d'un contrôle pondéral (181), en cas de diarrhée ou de vomissements, d'anorexie.

Le thé vert, contenant beaucoup de vitamine K, diminue le pouvoir anticoagulant (5).

La consommation chronique d'alcool semble augmenter la clairance de la warfarine, imputée à l'effet inducteur enzymatique de l'alcool (182). L'ingestion massive semble elle sans influence (183).

La consommation de tabac chiqué contient de fortes doses de vitamine K qui diminue alors l'effet des AVK (184). En revanche, certains composants de la fumée de cigarette induisent une augmentation du métabolisme des AVK (27).

3.1.5.4. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses correspondent à une modification *in vivo* inattendue de l'effet pharmacologique d'un médicament en cas de co-administration avec un autre. On considère que les interactions médicamenteuses sont communes à tous les antivitamines K, ce qui n'est pourtant pas certain pour l'ensemble des interactions d'ordre pharmacocinétique. L'antivitamine K le plus utilisé et le mieux évalué dans le monde est la warfarine. En pratique, pour les autres molécules du fait des conséquences potentielles majeures, le principe de précaution est le même.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et de diverses natures, le but ici n'est pas d'être exhaustif mais de dresser la liste des plus courantes et des plus importantes

notamment dans la pharmacopée du sujet âgé. Bien que de nombreux cas d'interactions médicamenteuses soient rapportés dans la littérature internationale, leur qualité est très variable, souvent faible (5). Pour de nombreux médicaments, il s'agit d'observations isolées ou de résultats contradictoires (5). Il est d'ailleurs intéressant de noter que les quelques études de qualité ne décrivent qu'un effet mineur ou même une absence d'interaction. Alors que les descriptions d'importante potentialisation ou au contraire de forte inhibition sont tirés d'articles de qualité médiocre, isolés et sans groupe contrôle (case reports). Les quelques recommandations concernant les AVK conseillent sans distinction une surveillance rapprochée de l'INR (5). Mais cette précaution est inefficace lorsque la molécule prescrite avec l'AVK possède un risque hémorragique propre (aspirine, AINS, IRS, etc.).

Pour quatre molécules, il existe une contre-indication absolue d'association aux AVK(133) :

- D'abord l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou à doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
- Le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal.
- La phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales), appartenant aux AINS pyrazolés.
- Et enfin le millepertuis utilisé en phytothérapie dans le traitement des dépressions légères à modérées et les troubles de l'humeur, puissant inhibiteur enzymatique.

Les autres interactions médicamenteuses décrites ci-après sont les plus fréquentes et les plus documentées.

Pour ce qui est des AINS (dont l'aspirine), deux mécanismes concourent à favoriser le saignement lors d'une association avec un AVK : une interaction médicamenteuse et un risque hémorragique propre. Ce risque hémorragique passe à la fois par l'inhibition de la fonction plaquettaire et par le risque d'ulcérations gastroduodénales. La phénylbutazone (AINS pyrazolé) augmente l'INR et donc le risque hémorragique. Pour la plupart des autres AINS une interaction avec l'INR est moins bien documentée, mais il existe plusieurs cas publiés (185). Les co-prescriptions d'AVK avec un antiagrégant plaquettaire concernent 7,5% des patients en France en 2011 (2). L'acide acétylsalicylique à forte dose et le phénylbutazone

(AINS pyrazolé) font toutefois l'objet d'une contre-indication d'association (133). Les autres AINS et l'acide acétylsalicylique à faible dose avec antécédent d'ulcère font eux l'objet d'association déconseillée (133).

Pour ce qui est des autres anti-agrégants plaquettaires, dont le clopidogrel notamment, l'interaction médicamenteuse directe entre les AVK n'a pas été mise en évidence. Une étude a plutôt révélé une stabilité de l'INR sous clopidogrel + warfarine (186). Toutefois, le risque hémorragique reste majoré du fait de perturbation induite de l'hémostase.

Le paracétamol potentialise l'action des AVK par la production d'un métabolite qui, comme les AVK, inhibe la VKOR (187). Cet effet a été mis en évidence pour des doses de paracétamol supérieures à 4 g/j pendant au moins 4 jours (188). Dès 1998, Hylek et ses collaborateurs soulignaient cette interaction en démontrant que le paracétamol agit comme facteur indépendant associé à un INR > 6 (165).

Parmi les autres antalgiques, le tramadol a également été décrit dans des cas d'hémorragies avec surdosage en AVK (189,190). Il figure sur la liste des précautions d'emploi avec surveillance accrue de l'INR préconisées par l'AFSSAPS (133).

En ce qui concerne les statines et les fibrates, leur effet sur le risque hémorragique est controversé. Certains auteurs rapportent une augmentation des saignements gastro-intestinaux sous warfarine à l'initiation du traitement (191). Mais d'autres auteurs ont mis en évidence une diminution de ce risque hémorragique chez les patients porteurs d'une ACFA (192). Dans la méta-analyse de Holbrook et ses collaborateurs, l'effet potentialisateur de la warfarine set est hautement probable pour le clofibrate et le fenofibrate, et seulement probable pour la fluvastatine et la simvastatine (5). Au final, on ne peut pas retenir d'effet de classe pour ces molécules, les interactions semblant variables d'un principe actif à l'autre.

Les antimycotiques imidazolés par leur effet inhibiteur enzymatique, sont également des associations déconseillées, voire même contre-indiquées de manière absolue pour le miconazole (133). Le risque hémorragique en cas d'association AVK avec un imidazolé apparaît multiplié par 4,57, dans une récente étude cas-témoins (193).

Les antibiotiques sont fréquemment mis en cause dans la survenue d'un déséquilibre de l'INR, dans le sens d'un surdosage en AVK (194). Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (166). Toutefois, certaines familles d'antibiotiques ont plus clairement été mises en cause. Il s'agit des fluoroquinolones, des macrolides sauf la spiramycine, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines (5,124). L'ensemble de ces classes moléculaires font également parti d'une précaution d'emploi dans le schéma commun des AVK actualisé en 2011 (133). Une récente étude cas-témoin, menée sur les données de Medicare et portant sur 38 762 patients de plus de 65 ans, souligne ces effets (193). Dans cette étude, l'association avec un antibiotique dans les 15 jours précédents confère un risque hémorragique multiplié par deux, toutes classes confondues (193).

Les mécanismes envisagés sont divers, mais parfois partiellement connus. Parmi les hypothèses sont envisagées : des modifications de la flore intestinale (donc de la production de vitamine K) (195), des déplacements de liaisons aux protéines, un effet propre sur la coagulation (certaines céphalosporines) (196), l'inhibition enzymatique pour les macrolides.

L'association des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) aux antivitamines K confèrent une majoration du risque de saignement (197). Ce sur-risque hémorragique est lié à la fois à la diminution de l'agrégation plaquettaire, à l'inhibition du métabolisme des AVK au niveau du cytochrome P450 et à des modifications de la distribution des AVK (compétition de liaison à l'albumine). Toutefois, les éléments ne sont pas aussi tranchés pour chaque molécule. Si la fluoxétine et la paroxétine apparaissent comme ayant le plus fort potentiel d'interaction avec la warfarine, le citalopram et la sertraline eux ne semblent avoir qu'un faible impact (198,199). L'AFSSAPS recommande tout de même un contrôle plus fréquent de l'INR en cas de co-prescription d'IRS (133). A noter tout de même, que certains saignements sont tout de même survenus sans modification de l'INR, ce qui sous-tend bien l'hypothèse d'un dysfonctionnement plaquettaire associé.

Pour ce qui est des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), toutes molécules confondues, on note plutôt une augmentation de l'INR (200–202). Pourtant, dans le schéma commun des antivitamines K, l'AFSSAPS ne retient pas de précaution d'emploi particulière (133). Car pour chaque molécule individuellement les choses ne sont pas aussi tranchées. Pour l'esoméprazole et le lansoprazole (200) il semble exister une potentialisation des AVK,

mise en évidence pour l'acenocoumarol (200) et la warfarine (201). Pour le pantoprazole, aucune modification de l'INR n'a été constatée (203). Le mécanisme d'interaction évoqué est une compétition avec le métabolisme AVK via l'isoforme 2C19 du cytochrome P450. En revanche, le rabéprazole semble neutre vis-à-vis des AVK et peut être utilisé en toute sécurité (201). Pour l'oméprazole, l'interaction avec les AVK intéresse l'énantiomère R-warfarin forme la moins active sur VKOR ; il n'interagit donc que modestement sur l'INR (124,204).

En ce qui concerne l'amiodarone, l'interaction médicamenteuse semble liée à la compétition au niveau du métabolisme par le cytochrome P450 sous son isoforme 2C9, enzyme majeure de métabolisation des AVK (205). La plupart des études semblent montrer une augmentation de l'INR en cas de co-prescription et donc un ajustement de dose (206,207). L'interaction entre les AVK et l'amiodarone est dose-dépendante (206). L'AFSSAPS recommande une surveillance fréquente de l'INR, une adaptation de dose pendant le traitement par amiodarone jusqu'à 8 jours après son arrêt (133).

3.2. Surveillance biologique des AVK par l'INR

Le dosage du taux de prothrombine ou TP est le test biologique le plus répandu pour la surveillance d'un traitement par AVK. L'équilibre de ce traitement demande plusieurs jours. En effet, l'action anticoagulante dépend de la libération progressive dans le plasma des facteurs de coagulation non fonctionnels. La rapidité de la décroissance de chaque facteur dépend donc de sa demi-vie [Tableau 1].

Facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants		Demi-vie
II	Prothrombine	60 heures
VII	Proconvertine	6 heures
IX	Antihémophilique	24 heures
X	Stuart	40 heures
Protéine C		6 heures
Protéine S		30 à 36 heures

Tableau 1. Temps de demi-vie des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants

Les AVK ne sont donc pas des anticoagulants instantanés. L'hypoprothrombinémie n'est effective que 24 à 36 heures après leur administration orale et l'effet anticoagulant persiste quatre jours après l'arrêt du traitement.

La fréquence des contrôles par INR d'un traitement par AVK doit être effectué tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif ne dépassant pas un intervalle d'un mois (133).

3.2.1. Mesure standardisée de l'effet anticoagulant des AVK : l'INR

3.2.1.1. Définition et technique de calcul de l'INR

L'effet des AVK sur les facteurs de coagulation est résumé par deux indices calculés à partir du temps de Quick (TQ) : le taux de prothrombine (TP) et l'International Normalized Ratio (INR).

Le TQ est le temps de coagulation sanguin nécessaire en présence de calcium et de facteur tissulaire ou thromboplastine. Il permet d'explorer la voie extrinsèque avec les facteurs II, V, VII et X, dont 3 facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X).

Le TP correspond au TQ normalisé à un temps témoin. Il ne tient pas compte des variabilités inter-laboratoires liées au réactif utilisé. L'INR est le rapport entre TQ malade / TQ témoin élevé à une puissance donnée, fonction de la sensibilité du réactif utilisé, variable d'un lot à l'autre et surtout d'un laboratoire à l'autre. Ce facteur de pondération du ratio TQ malade / TQ témoin est appelé ISI pour International Sensitivity Index. L'ISI est mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS.

L'intérêt de l'utilisation de l'INR permet justement de diminuer la variabilité inter-test. A l'heure actuelle, l'INR est le test biologique recommandé pour mesurer l'effet anticoagulant des AVK (133). C'est d'ailleurs la seule indication d'un dosage de l'INR. En dehors de tout traitement, l'INR d'un sujet est < 1,2 (133). Depuis 1983, l'INR est l'outil standardisé de contrôle de l'INR recommandé par l'OMS (208).

$$TP = \frac{TQ_{\text{témoin}}}{TQ_{\text{patient}}}$$

$$INR = \left(\frac{TQ_{\text{patient}}}{TQ_{\text{témoin}}} \right)^{ISI}$$

3.2.1.2. Détermination de l'intervalle thérapeutique : évaluation de l'efficacité thérapeutique des AVK

Le choix de la cible d'INR dépend de la pathologie traitée. Cette cible correspond à l'intervalle thérapeutique, zone dans laquelle les concentrations du médicament sont à la fois actives et non toxiques.

Dans le cas de la fibrillation atriale non valvulaire, l'intervalle thérapeutique doit donc correspondre à une protection thromboembolique optimale et un risque hémorragique minimal. L'intervalle thérapeutique dans le cadre de la FA non valvulaire correspond à un INR compris entre 2 et 3. La détermination de cet intervalle thérapeutique pour la fibrillation atriale a été possible grâce aux travaux de Hylek et ses collaborateurs (143,209) [Figure 14].

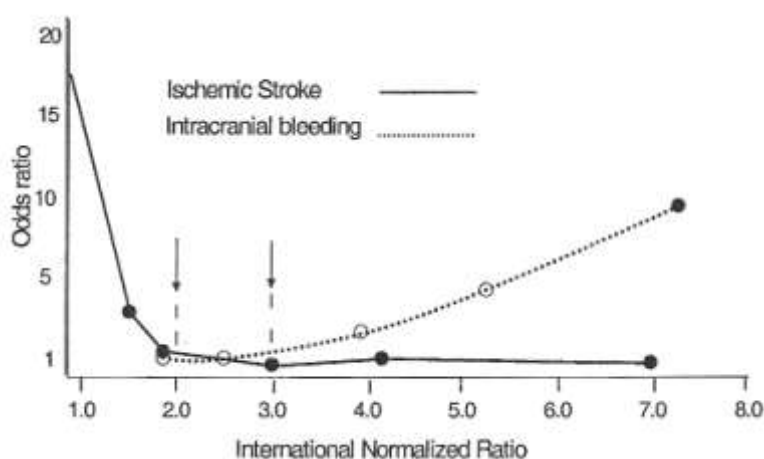


Figure 14. Odds ratio pour l'AVC ischémique et le saignement intra-crânien en fonction de l'intensité de l'anticoagulation (143,209).

D'autres auteurs ont tentés de diminuer l'intervalle cible dans l'objectif de minimiser le risque hémorragique. Mais le choix d'un intervalle thérapeutique avec un INR compris entre 1,6 et 2,5 est associé à une protection anti-thrombotique incomplète (210,211). Cependant cet d'intervalle thérapeutique minoré apparaît comme utilisable en pratique clinique en prévention primaire dans la FA non valvulaire chez les patients de plus de 75 ans à haut risque hémorragique (68).

3.2.2. Surveillance individuelle des AVK en France

3.2.2.1. Surveillance en laboratoire

La surveillance par INR d'un traitement par AVK, relève en France d'une prise en charge individuelle. Dans la majorité des cas, c'est le médecin généraliste qui assure ce suivi thérapeutique (212). Le patient effectue le contrôle de l'INR dans son laboratoire de proximité par prélèvement veineux, le résultat est transmis à son médecin traitant qui adapte la posologie et fixe la date du prochain contrôle.

D'après une étude diligentée par les Centres de Régionaux de Pharmacovigilance en 2003, 96% des 673 patients interrogés connaissent la nécessité d'une surveillance biologique régulière (213).

3.2.2.2. Les cliniques d'anticoagulants

Il existe cependant en France une dizaine de structures spécialisées dans la surveillance des anti-thrombotiques (212). Ces structures de soins sont appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centres de surveillance des traitements anti-thrombotiques (CESTA). Initialement créées par les Pays-Bas en 1949, ces structures généralement localisées dans les hôpitaux, se sont notamment développées en Amérique du Nord, au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie et en Allemagne. En France, la première structure de ce type a été conçue au CHU de Toulouse en 1998 conjointement par un service clinique et un service de biologie (212).

Leur rôle est double : d'une part, la gestion des traitements anticoagulants avec adaptation de la posologie et, d'autre part, l'éducation du patient.

Dans la plupart des pays, les CAC sont des structures autonomes au sein desquelles les patients traités par AVK sont totalement pris en charge : contrôle de l'INR (prélèvement) et consultation (ajustement du traitement). En France, la fonction de la CAC est complémentaire à celle du médecin et du laboratoire (212) : les résultats biologiques sont transmis en temps réel à la CAC qui communique au médecin traitant l'adaptation de la posologie de l'AVK à partir de logiciels d'aide à la prescription et propose la date du prochain contrôle. La CAC ne se substitue pas au médecin traitant qui reste responsable de son patient et libre de suivre ou pas les propositions relatives à la gestion du traitement.

3.2.2.3. Dispositifs d'auto-mesure

Parallèlement au contrôle de l'INR effectué en laboratoire d'analyses médicales un autre mode de test s'est développé dans certains pays (Etats-Unis, Canada, Allemagne, Royaume-Uni, Belgique, etc.). Celui-ci est fondé sur l'utilisation des dispositifs d'auto mesure de l'INR, à partir d'un prélèvement capillaire. Le suivi des patients qui utilisent ces dispositifs s'effectue alors soit dans le cadre d'une clinique spécialisée (CAC) soit par le médecin de ville ou bien encore en milieu hospitalier.

Le développement de leur utilisation nécessite une éducation spécifique comprenant une formation sur leur maladie, le traitement anticoagulant, ainsi qu'une formation à la réalisation de la mesure et à l'interprétation de l'INR. Dans les pays ayant adopté ce mode de surveillance, ce programme de formation et de suivi est réalisé le plus souvent dans des structures spécialisées.

L'utilisation de dispositifs d'auto-mesure permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR :

- Auto-mesure (ou self-testing/self-monitoring) : le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif. L'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé ;
- Autocontrôle (ou self-management/self-controlling) : le patient réalise lui-même le test (auto mesure) et ajuste la posologie de son traitement en fonction de l'interprétation du résultat du test ;
- Mesure de l'INR par les professionnels de santé utilisant un dispositif d'auto mesure.

Bien que disponibles dans divers pays d'Europe, aux Etats-Unis et en Australie, ces dispositifs d'auto-mesure ne sont actuellement pas pris en charge par l'Assurance Maladie et la HAS ne recommande donc pas leur utilisation (136).

3.2.2.4. Données épidémiologiques sur le suivi biologique des AVK en France

En France, l'AFSSAPS a diligenté deux enquêtes épidémiologiques auprès des laboratoires d'analyse biologiques et médicales (LABM) en 2000 et 2003 (214,215). Comme en 2000, en 2003 50% des patients avaient un INR en dehors de la zone cible. Un tiers des biologistes n'avait pas connaissance de l'indication du traitement AVK des patients au moment de la mesure de l'INR, contre la moitié en 2000. Le délai médian entre deux INR en phase d'équilibration était de 5 à 6 jours alors que le délai recommandé est de 2 à 4 jours. Un quart des patients en phase d'équilibre de traitement ne bénéficiait pas d'une mesure d'INR au moins une fois par mois.

Une autre étude française rétrospective, menée auprès de 43 généralistes et 20 cardiologues, a recruté 278 patients pour évaluer l'utilisation des AVK et la qualité du suivi biologique (134). L'âge moyen des patients était de 73,3 ans, traité pendant au moins 60 jours sur une durée d'un an par AVK dans le cadre d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Au cours de la période de l'étude, les patients ont passé 59,3 % du temps, un INR compris dans un intervalle thérapeutique entre 2 et 3.

Le temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique est estimé à 55%, selon la méta-analyse de Baker et ses collaborateurs (216), en France ce chiffre est estimé à 48,5% selon l'AFSSAPS (215). Plusieurs facteurs concourent donc à la fois à une stabilité de l'INR et d'autres, au contraire, participent à son déséquilibre en dehors des limites de l'intervalle thérapeutique.

3.2.3. Stabilité de l'INR : définition

Dans la littérature, la stabilité de l'INR n'est pas définie en tant que telle et revêt donc plusieurs définitions selon les études. Il s'agit du temps passé dans l'intervalle thérapeutique (time in therapeutic range ou TTR), du pourcentage d'INR dans l'intervalle thérapeutique, de la déviation standard ou variance de l'INR ou même du nombre d'ajustements de doses nécessaires (124).

Le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) peut lui-même être évalué de trois manières différentes. D'abord par la méthode dite traditionnelle qui calcule le nombre

d'INR dans l'intervalle cible en fonction du nombre total de contrôle de l'INR (124). Ensuite par la méthode de « cross section » dans laquelle l'évaluateur choisi une date et détermine le nombre de patients ayant le dernier INR à la date index dans l'intervalle thérapeutique sur l'ensemble des INR dosés le jour index (124). Enfin, la méthode de Rosendaal, où le TTR est calculé comme le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique cible en utilisant une extrapolation linéaire entre deux temps de mesure (124,217).

L'absence de consensus sur la définition de la stabilité de l'INR conduit à une grande hétérogénéité des études trouvées et donc à des difficultés de comparabilité de celles-ci (142). A l'heure actuelle, aucune étude n'a comparé entre elles les différentes méthodologies, de fait aucune d'entre elle n'est particulièrement recommandée (124). Le choix de celle-ci dépendra surtout de la méthodologie choisie (124).

3.2.4. Facteurs associés au maintien du dosage de l'INR dans l'intervalle thérapeutique

Le choix de la molécule anticoagulante et la demi-vie de celle-ci est le premier facteur responsable d'une instabilité de l'INR. En effet, plus la demi-vie est courte plus le taux de facteur VII est fluctuant, donc l'INR labile. La relation entre la demi-vie de l'AVK choisi et la stabilité de l'INR n'a pas été étudiée telle quelle dans la littérature. En revanche Van der Meer (218) et Penning-van Beest (166) ont montré que l'utilisation d'AVK à demi-vie longue était corrélée à une moindre survenue d'hémorragie. Or la survenue d'une hémorragie sous AVK est fortement liée à un surdosage en AVK (8), donc à un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique.

La phase d'initiation et d'équilibration du traitement est la plus à risque d'obtention d'un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique (8). Le recours à des algorithmes spécifiques réduit le risque de surdosage et permet d'atteindre plus rapidement la dose d'équilibre (124). Leur utilisation est particulièrement recommandée chez le sujet âgé de plus de 70 ans (219).

L'information du patient est primordiale pour assurer la qualité de l'anticoagulation. Plus elle est de qualité, plus l'INR est dans la zone thérapeutique et moins il y a d'hémorragies observées (220).

Les programmes d'éducation thérapeutique, ont également fait la preuve d'une augmentation du temps passé dans l'intervalle thérapeutique (221). Ceci démontre l'indispensable structuration d'équipes spécialisées pluridisciplinaires dont l'action semble plus efficiente que la surveillance conventionnelle par le médecin traitant. La mise en œuvre de cette éducation thérapeutique fait partie intégrante du rôle des cliniques d'anticoagulants (212).

Les outils d'aide à la prescription sont un autre garant de la stabilité de l'INR. Poller et ses collaborateurs ont démontré que l'utilisation du logiciel Dawn AC augmente le temps passé dans l'intervalle thérapeutique, en comparaison avec une adaptation de doses par une équipe médicale (222). Cet effet bénéfique est confirmé par la méta-analyse de Chatellier et ses collaborateurs (223). Le temps passé dans l'intervalle thérapeutique augmente de 29% dans le groupe de patients dont la posologie est adaptée par le logiciel d'aide à la prescription (223). En ambulatoire également, l'utilisation de logiciels d'aide à la prescription augmente le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (224).

Le recours aux cliniques d'anticoagulants aux Etats-Unis a également montré une amélioration de 11% du temps passé dans l'intervalle thérapeutique comparativement à un suivi traditionnel (216). Ce type de dispositif reste marginal à l'heure actuelle en France.

L'absence d'adhésion est un facteur limitant classique de l'efficacité d'un traitement. L'étude de Nochowitz et ses collaborateurs souligne cet aspect, en démontrant qu'une stratégie « incitative » avec une planification quotidienne de la prise du traitement, permet là aussi d'améliorer significativement le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (225). A l'inverse, la non-compliance a elle aussi été corrélée une instabilité de l'INR (226–228).

L'auto-surveillance, par le biais des dispositifs d'auto-mesure, a également fait la preuve de son efficacité en terme d'amélioration du temps passé dans l'intervalle thérapeutique (229). Toutefois, ce type de dispositif n'est actuellement pas recommandé par la HAS, et donc non remboursable par l'Assurance Maladie en France à l'heure actuelle (136).

Si les grandes variations de consommation de vitamine K peuvent déséquilibrer l'INR, en revanche l'apport stable en vitamine K alimentaire conduit à une plus grande stabilité de l'INR (10).

3.2.5. Facteurs associés à un dosage de l'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique

3.2.5.1. Facteurs associés à une augmentation de l'INR

Le respect de la dose apparaît comme un facteur de variation évident. En effet, il a été aisément démontré qu'une prise supérieure à la dose prescrite est associée à une augmentation de l'INR (165).

L'instauration du traitement par AVK est une période clef, à haut risque de surdosage (8). Ce risque est majeur pendant les trois premiers mois du traitement (8,230).

Plusieurs états physiologiques ou pathologiques ont été identifiés comme pourvoyeurs d'interaction avec les AVK (cf 3.1.5.1.). Le mode d'interaction avec les AVK passe par des modifications directes ou indirectes de la clairance et/ou de la production des facteurs de coagulation ou encore de la liaison aux protéines porteuses. L'âge (31) est l'un des premiers facteurs identifiés comme favorisant la survenue d'une hémorragie par surdosage. Les autres regroupent : l'insuffisance hépato-cellulaire (133), l'hyperthyroïdie non compensée (160,161), l'insuffisance cardiaque aiguë (162), l'insuffisance rénale au stade terminal (163), les états d'hypercatabolisme en général dont les pathologies néoplasiques (231), la diarrhée, la fièvre (166), et la dénutrition protéino-énergétique (167). Deux études récentes, ayant étudiées les facteurs associés à un INR stable, soulignent bien l'impact des comorbidités : l'absence de maladies chroniques est un facteur associé à un INR stable (232,233).

Le déclin cognitif (234,235) et l'altération des capacités fonctionnelles (234) semblent être associés un à risque de surdosage en AVK. Ces résultats semblent indépendants d'éventuels défauts de prise médicamenteuse, car pour la plupart de ces patients (plus de 85%) l'administration des AVK était sous le contrôle d'un soignant. Toutefois, ces conclusions reposent sur des études de faible qualité, et nécessitent d'être confirmés.

En ce qui concerne les facteurs génétiques, deux polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 expliquent à eux seuls 30 à 40% des variabilités individuelles des doses d'AVK à l'équilibre (cf 3.1.5.2.). Ils vont dans le sens d'une hypersensibilité aux AVK, donc d'une augmentation rapide de l'INR pour les doses usuelles (231).

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses (cf 3.1.5.4.), mais le niveau de preuve de leur interaction avec les AVK est souvent de faible qualité (5). Parmi celles qui influent réellement sur l'INR, on note : les AINS y compris l'aspirine (185), les antifongiques imidazolés (193), le paracétamol (165), le tramadol (189,190), certains antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole, céphalosporines) (194), les IRS (198,199), les IPP (200,201) et l'amiodarone (206,207).

Un certain nombre d'erreurs peuvent être liées à l'absence de respect du conditionnement pré-analytique du prélèvement sanguin. La mesure du temps de Quick est réalisée sur du plasma, le sang est prélevé sur un tube contenant du citrate de sodium ou le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dypiridamole) qui s'oppose à l'activation plaquettaire. Il convient de prélever une quantité suffisante de sang (9 volumes de sang pour un de citrate) afin d'éviter une dilution qui augmenterait l'INR : ce dernier est modifié lorsque le remplissage du tube est inférieur à 80% (236). Il convient également de conserver le tube à température ambiante. Une température excessive ou une congélation du plasma a pour effet d'augmenter l'INR.

3.2.5.2. Facteurs associés à une diminution de l'INR

Autant de nombreuses études se sont penchées sur les risques d'augmentation de l'INR, mais assez peu ont étudié les facteurs associés à une diminution de l'INR. Dans leur étude prospective (237), Rose et ses collaborateurs ont identifié 5 raisons associées à un INR $\leq 1,5$: la non-adhésion au traitement, l'interruption du traitement par AVK, la réduction de la dose prescrite après un surdosage ou un évènement hémorragique, la poursuite d'une dose d'AVK faible. La cinquième raison évoquée est l'absence de raison retrouvée. Il est à noter que ces données sont issues de données déclaratives.

Kimmel et ses collaborateurs (102) ont démontré que l'oubli régulier des AVK (1 à 2 fois par semaine) expose à un risque deux fois plus élevé de sous-dosage (OR = 2,01 ; IC95% [1,48 ; 2,96]).

Les procédures d'interruption du traitement par AVK sont également d'autres périodes à risque de sous-dosage. Bien qu'indispensables dans certaines situations, la HAS a clarifié

les situations à risque hémorragique faible, pour lesquelles une interruption de traitement n'est pas recommandée (139).

Alors qu'un INR au-dessus de l'intervalle thérapeutique est souvent rapidement pris en charge, la réponse des cliniciens face à sous-dosage semble plus lente. Dans l'étude de Rose et ses collaborateurs, le délai de contrôle moyen de l'INR après un $INR \leq 1,5$ était de 8 jours et de 16 jours pour que l'INR soit à nouveau dans l'intervalle thérapeutique (237). En France aussi le délai de surveillance de l'INR, lorsque de ce dernier est inférieur à l'intervalle thérapeutique, demeure excessif. Selon l'enquête de l'AFSSAPS de 2003 celui-ci est estimé en moyenne à 10 jours lorsque la valeur de l'INR précédent est inférieure à 2 (215).

Les interactions liées à l'alimentation et aux toxiques semblent être liées à une diminution de l'effet anticoagulant, donc une diminution de l'INR (cf 3.1.5.3.). Une surveillance rapprochée de l'INR est conseillée en cas de consommation de thé vert (5), de consommation chronique d'alcool (182) ou de tabac chiqué (184). A l'heure actuelle, aucun régime particulier concernant les apports en vitamine K n'est préconisé en dehors d'une alimentation équilibrée. Toutefois, un contrôle rapproché de l'INR est conseillé en cas de régime en vue d'un contrôle pondéral (181).

En phytothérapie, le millepertuis utilisé dans le traitement des dépressions légères, est un puissant inducteur enzymatique formellement contre-indiqué en cas de traitement par AVK (133). Parmi les inducteurs enzymatiques classiques, citons (5,133) : les anticonvulsivants (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone), l'azathioprine, l'apépitant, la colestyramine, la griséofulvine, les antirétroviraux (névirapine, efavirenz, ritonavir). Ils font tous l'objet d'une précaution d'emploi avec les AVK (133).

Les conditions de prélèvement de l'INR et son traitement, peuvent aussi faire l'objet d'une diminution de l'INR. Une réfrigération à 4°C diminue immédiatement l'INR (activation des facteurs de coagulation notamment le facteur VII) (236).

L'activité physique semble elle aussi jouer un rôle dans la stabilité de la réponse à la warfarine. En effet, une réduction de l'effet anticoagulant a été corrélée à une augmentation soudaine de l'activité physique (238).

3.2.6. Conséquences de l'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique

La survenue d'un évènement indésirable thromboembolique ou hémorragique est directement liée au fait d'être en dehors de l'intervalle thérapeutique (4).

La fréquence de survenue d'un évènement indésirable thromboembolique ou hémorragique semble directement liée à la fréquence de surveillance de l'INR. Moins la surveillance est régulière, plus le risque est grand (239). Selon l'étude de l'AFSSAPS de 2003, la fréquence de suivi des INR est supérieure aux recommandations chez 50% des patients en phase d'équilibration du traitement et chez 25% des patients à la phase d'entretien (215).

Le risque de thrombose est estimé, toutes pathologies confondues, entre cinq et dix évènements pour 100 patients par an. Il semble majeur dans les trois premiers mois de traitement et particulièrement lorsque l'INR est inférieur à 1,5 (9,209). Chez le sujet âgé, le risque thromboembolique est plus important dès lors que l'INR est en deçà de 2.

Le risque hémorragique croît de façon exponentielle avec l'INR. Il augmente considérablement pour un INR > 4,5 (8), puis exponentiellement pour un INR > 6. Outre le risque hémorragique, lorsque l'INR > 6 la suspension simple du traitement par AVK ne permet pas un retour de l'INR en zone thérapeutique en moins de 24 heures (240). Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, le risque hémorragique survient à taux d'INR plus bas que chez les moins de 70 ans. Selon l'étude des Centres Régionaux de Pharmacovigilance datant de 2003, si 65% des sujets connaissent les risques liés à un surdosage, plus de la moitié des patients interrogés ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage (213).

Toutefois les complications thromboemboliques et hémorragiques surviennent également avec un INR dans l'intervalle thérapeutique, témoin des interactions indirectes entre les AVK et certains états pathologiques (thrombose dans les cas d'hypercoagulabilité maligne, hémorragie digestive découverte au décours de la mise en place d'un traitement anticoagulant par exemple). Mais ces échecs ne doivent pas conduire à considérer que le maintien de l'INR en zone thérapeutique n'a pas d'importance, il reste un objectif prioritaire.

Dans leur méta-analyse, Oake et ses collaborateurs ont montré que seuls un peu moins de 50% des évènements indésirables thromboemboliques ou hémorragiques étaient expliqués par l'association avec un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique (239). Un INR isolé en dehors de l'intervalle thérapeutique n'est que peu à risque d'évènements indésirables thromboemboliques ou hémorragiques (241,242).

JUSTIFICATIF ET OBJECTIF DE L'ETUDE

4. Justificatif de l'étude

La prévalence de la fibrillation atriale (FA) croît essentiellement après 60 ans, c'est donc essentiellement une pathologie du sujet âgé (73). Les deux complications de la fibrillation atriale sont : l'insuffisance cardiaque et les événements thromboemboliques (68). La prévention du risque thromboembolique passe par l'utilisation d'un traitement anticoagulant. Une des molécules recommandée en première intention dans cette indication est un antagoniste de la vitamine K (68).

Mais le maniement des AVK est délicat d'une part du fait de sa marge thérapeutique étroite (143,209) et d'autre part du fait d'une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse thérapeutique (155). La surveillance et l'adaptation des doses d'AVK nécessitent le dosage du temps de Quick converti en International Normalized Ratio (INR), avec un objectif compris entre 2 et 3 dans la FA. La survenue d'un événement indésirable thromboembolique ou hémorragique est directement liée au fait d'être en dehors de l'intervalle thérapeutique (4). Malgré une surveillance et une adaptation posologique, seul 50% patients sont dans l'intervalle thérapeutique, c'est-à-dire un INR compris entre 2 et 3 (214,215).

Les facteurs influençant le mécanisme d'action des AVK sont nombreux. Les plus étudiés sont les interactions médicamenteuses (5), les facteurs génétiques (173,174,176,177), les facteurs alimentaires et toxiques (5,182,243). L'équilibration du traitement par AVK est donc d'autant plus délicate chez le sujet âgé qu'il cumule à la fois en plus des facteurs environnementaux, la polymédication et les comorbidités. Plusieurs états pathologiques ont un risque d'interactions avec les AVK, plutôt dans le sens d'un surdosage. Il s'agit de l'insuffisance hépato-cellulaire (133), l'hyperthyroïdie non compensée (160,161), l'insuffisance cardiaque aiguë (162), l'insuffisance rénale au stade terminal (163), les états d'hypercatabolisme en général dont les pathologies néoplasiques (231), la diarrhée, la fièvre (166), et la dénutrition protéino-énergétique (167). Mais ce lien n'est mis en évidence qu'individuellement pour chaque processus pathologique. Or une des caractéristiques premières de l'état de santé d'une personne âgée est la coexistence de multiples affections (22). Pour permettre l'étude de l'impact de l'ensemble des pathologies coexistantes, plusieurs

outils de mesure des comorbidités ont été développés (25). Parmi tous ces scores, l'indice de comorbidités de Charlson est le plus étudié, il est validé sur une population gériatrique (43). Ce score a déjà été corrélé comme facteur prédisposant à une interaction entre un médicament et un état pathologique (244).

Une étude récente souligne l'association des comorbidités calculées selon l'index CDS (Chronic Disease Score) et la stabilité de l'INR : l'absence de maladies chroniques est un facteur associé à un INR stable (11). Aucune étude n'a évalué l'association entre l'instabilité de l'INR et le fardeau de comorbidité calculé par le score de Charlson.

L'hypothèse de notre étude est donc qu'un niveau de fardeau de comorbidités élevé, calculé par le score de comorbidité de Charlson, est associé à une absence de stabilité de l'INR.

5. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer s'il existe une association entre le fardeau de comorbidité calculé par le score de Charlson et l'instabilité de l'INR.

MATERIEL ET METHODE

6. Conception et organisation de l'étude

En 2011, la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) a lancé une nouvelle action : l'observatoire des Pratiques et Usages en Gériatrie et en Gérontologie (PUGG). L'objectif initial était de disposer de données valides sur les personnes âgées et les pratiques et usages des professionnels à leur service. Cette initiative tendait à corriger le défaut de sources ou leur caractère inadapté dans la littérature internationale en ce qui concerne les sujets âgés (245).

La première enquête traitait des pratiques des traitements par antivitamine K (AVK) en gériatrie.

6.1. Type d'étude et population étudiée

L'enquête PUGG était une enquête transversale, qui s'est déroulée le 21 juin 2011 au niveau national.

Les critères d'inclusion de l'enquête PUGG étaient les suivants :

- les patients devaient être âgés de 80 ans ou plus ;
- les patients devaient être présents dans une structure gériatrique le 21 juin 2011 (court séjour, SSR, SLD ou EHPAD) ;
- les patients devaient recevoir des AVK le 21 juin 2011 ou avoir reçu des AVK dans les 7 jours précédents.

Le recueil des données s'est fait par l'envoi de questionnaires aux 1500 membres de la SFGG. Le détail de ce questionnaire est disponible en annexe 4. Les données recueillies ne devaient concerner que des patients présents dans une structure gériatrique le 21 juin 2011 ; toutefois les questionnaires pouvaient être renseignés jusqu'au 24 juin 2011 de manière rétrospective.

C'est de cette enquête dont ont été extraites les données utilisées pour la réalisation de notre étude.

Les critères d'inclusion de notre étude étaient les mêmes que ceux cités ci-dessus.

Les critères d'exclusion de notre étude étaient tous les patients sous AVK pour une maladie thromboembolique veineuse, pour une valve cardiaque ou pour une autre raison (syndrome des anti-phospholipides par exemple).

6.2. Variables étudiées

Nous avons conservé toutes les variables étudiées dans le cadre de l'enquête PUGG en excluant la question du motif de prescription de l'AVK puisqu'il faisait partie de nos critères d'inclusion. Nous n'avons également pas retenu comme variables l'aspirine, le clopidogrel et les AINS, car les interactions entre ces molécules et les AVK entraînent une majoration du risque hémorragique sans variation de l'INR (133).

Les variables recueillies concernaient d'abord les caractéristiques démographiques des patients : âge et sexe. La créatininémie et le poids étaient également renseignés afin de déterminer le débit de filtration glomérulaire selon la formule de Cockcroft-Gault. Les patients étaient alors classés en trois catégories en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) : absence d'insuffisance rénale si $DFG > 60$ ml/min, insuffisance rénale modérée si DFG entre 30 et 60 ml/min et insuffisance rénale sévère si $DFG < 30$ ml/min. Le type de structure d'accueil du patient était également renseigné : court séjour gériatrique (CSG), soins de suite et de réadaptation (SSR), unité de soins de longue durée (USLD), établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante (EHPAD). Nous avons ensuite traité le type de structure sanitaire d'accueil en deux variables : l'hospitalisation (CSG et SSR) et l'institution (USLD et EHPAD).

Les comorbidités relevées dans cette étude concernaient les chutes, la démence et l'indice de comorbidités de Charlson.

Les chutes étaient considérées comme significatives lorsqu'elles étaient égales à 2 chutes ou plus par an dans le temps précédant le recueil de l'information. Ce choix correspond à la définition des chutes à répétition (246).

L'index de comorbidités de Charlson (42) évaluait le fardeau de morbidité. Cet indice est disponible en annexe 3. Ce score total se calcule par addition des différents poids assignés à 19 états pathologiques. Ce score compile plusieurs pathologies pondérées en fonction de leur impact sur la survie. Cotée d'un point on note : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, démence, maladie pulmonaire chronique la maladie pulmonaire chronique, connectivite, maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale, et diabète. Cotée de 2 points : hémiplegie (d'origine vasculaire ou non), insuffisance rénale modérée à terminale (créatininémie > 30 mg/l), diabète compliqué, tumeur solide, leucémie, lymphome. Cotées de 3 points la cirrhose hépatique avec ou sans saignement. Et enfin cotées de 6 points : tumeur solide métastatique, maladie à VIH avec ou sans SIDA. Le score total est une variable continue de 0 à 30. Dans notre étude nous avons choisi de traiter l'index de comorbidités de Charlson comme une variable binaire. Nous avons choisi donc de définir le fardeau de comorbidité comme important pour un score de Charlson supérieur ou égal à 3. Le choix de ce seuil correspond au seuil classiquement utilisé dans la littérature (247–249).

Le caractère dément était également extrait de l'index de comorbidités de Charlson et étudié de manière individuelle. Il était renseigné comme une variable binaire (présence d'une démence ou absence). Ce choix correspond à la fois à la volonté de déterminer s'il existe une association entre la démence et l'équilibre des AVK, car peu d'études sont disponibles sur ce sujet (234,235).

En ce qui concerne les caractéristiques du traitement par AVK était renseigné :

- le nom de la molécule en DCI ;
- sa date d'initiation : moins de 1 mois, de 1 à 12 mois, plus de 12 mois ;
- la qualité du suivi du traitement par AVK était évaluée par la date et la valeur des deux derniers INR dosés. Ces deux valeurs ont permis le calcul du « time in therapeutic range » ou TTR selon la méthode de Rosendaal ;
- la survenue ou non d'une hémorragie grave pendant l'hospitalisation ou l'hébergement ;

Les traitements associés fréquemment responsables d'interactions médicamenteuses avec modification de l'INR (5) étaient également cotés : en nombre total de principes actifs et par classe thérapeutique. Les traitements retenus comme interagissant avec l'INR étaient : les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), le paracétamol, les antimycotiques, les statines, les antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), les antibiotiques.

6.3. Critère de jugement principal : instabilité de l'INR

L'intervalle thérapeutique pour une prévention thromboembolique efficace dans la fibrillation atriale était définie pour un INR entre 2,0 et 3,0 (143,209). L'évaluation de la qualité de l'anticoagulation peut être déterminée par la stabilité de l'INR dans l'intervalle thérapeutique. A contrario, l'instabilité de l'INR, associée aux INR infra- ou supra-thérapeutique, est pourvoyeur d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques (4). La stabilité de l'INR est donc synonyme du temps passé dans l'intervalle thérapeutique et vice-versa.

Il existe trois manières de déterminer le temps passé dans l'intervalle thérapeutique ou TTR. D'abord par la méthode dite traditionnelle qui calcule le nombre d'INR dans l'intervalle cible en fonction du nombre total de contrôle de l'INR (124). Ensuite par la méthode de « cross section » dans laquelle l'évaluateur choisit une date et détermine le nombre de patients ayant le dernier INR à la date index dans l'intervalle thérapeutique sur l'ensemble des INR dosés le jour index (124). Enfin, la méthode de Rosendaal, où le TTR est calculé comme le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique cible en utilisant une extrapolation linéaire entre deux temps de mesure (124,217).

Dans notre étude, l'instabilité de l'INR a donc été évaluée par calcul du temps dans l'intervalle thérapeutique (TTR). La mesure du temps dans l'intervalle thérapeutique était calculée selon la méthode de Rosendaal (217). Le choix de la détermination de la l'instabilité de l'INR par la méthode de Rosendaal était guidé par : d'une part, du fait des contraintes des données disponibles (seulement 2 dosages d'INR relevés) et d'autre part, par le fait que la méthode de Rosendaal est à l'heure actuelle la plus fréquemment utilisée (4,250,251).

Nous avons ensuite défini une variable dépendante de manière binaire en fonction de la distribution de la variable TTR dans notre échantillon de population. Selon la méthode de Rosendaal, la variable dépendante « INR stable » incluait les patients ayant un TTR compris entre 25% et 100%. L'autre variable dépendante « INR instable » incluait les patients ayant un TTR compris entre 0% et 24%.

6.4. Analyse statistique

Les variables ont été représentées :

- sous forme de variables continues en ce qui concerne l'âge et le nombre de médicaments reportées sous forme de moyenne avec dérivation standard.
- sous forme de variables catégorielles en ce qui concerne les caractéristiques des patients : le sexe ; le DFG pour chaque catégorie > 60 ml/min, entre 30 et 60 ml/min et < 30 ml/min ; l'hospitalisation aiguë (CSG ou SSR), l'hébergement (EHPAD ou USLD) ; le score de Charlson supérieur ou égal à 3 ; antécédent de 2 chutes ou plus dans l'année écoulée ; la démence.
- sous forme de variables catégorielles en ce qui concerne les caractéristiques du traitement par AVK : le nom de l'antivitamine K ; la date d'initiation en trois catégories : moins de 1 mois, de 1 à 12 mois et plus de 12 mois ; la survenue d'une hémorragie pendant l'hospitalisation.
- sous forme de variables catégorielles en ce qui concerne les traitements associés : IPP, IRS, paracétamol, antimycotiques, statines, antibiotiques.

L'analyse statistique portant sur l'objectif principal sera faite en 2 phases. Toutes les analyses ont été faites en utilisant le logiciel SPSS.

6.4.1. Phase 1 : analyse descriptive

Une comparaison des patients en fonction de la qualité stable ou non de leur INR a été effectuée afin d'établir deux groupes de patients : un groupe « INR stable » et un groupe « INR non stable ». Le critère « instabilité de l'INR » a été déterminé selon la méthode de calcul de Rosendaal pour l'évaluation du temps dans l'intervalle thérapeutique (*cf 1.3. critère de jugement principal : instabilité de l'INR*).

L'ensemble des variables étudiées. Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et ont été évaluées selon un test de Chi². Les variables continues ont été exprimées en moyenne avec écart type et ont été évaluées selon un test *t*. Les différences observées étaient considérées comme significatives lorsque p-valeur < 0,005.

6.4.2. Phase 2 : étude analytique

Suite à la première phase de l'analyse, l'ensemble des variables ont été analysées selon un modèle univarié, afin d'établir de façon individuelle si elles étaient en relation avec l'instabilité de l'INR.

Puis secondairement, l'ensemble des variables ont été analysées globalement afin d'établir si la relation entre l'instabilité de l'INR et le niveau de fardeau de comorbidités (Charlson supérieur ou égal à 3) est indépendante des autres facteurs dans le cadre d'une analyse multivariée de type régression logistique. Les autres variables ont également été étudiées en fonction de leur relation avec l'instabilité de l'INR dans le cadre d'une analyse multivariée. Les différences observées étaient considérées comme significatives lorsque p -valeur $< 0,005$. Les résultats finaux sont présentés sous forme d'Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

RESULTATS

7. Population

Sur les 1500 centres investigateurs, 482 ont participé à l'enquête sur l'ensemble du territoire français (niveau de participation 32%). Après sélection des patients répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion, c'est-à-dire âgés de plus de 80 ans, traités par AVK ou ayant reçu des AVK dans les 7 jours précédents dans le cadre d'une fibrillation atriale, et pris en charge dans une structure de soin gériatrique (CSG, SSR, EHPAD ou USLD) en date du 21 juin 2011. Au total les données de 2164 patients étaient exploitables. Le tableau des caractéristiques de ces patients sont disponibles en annexe 12.

Il s'agissait essentiellement de femmes (n = 1489 soit 68,8%). L'âge moyen était de $86,93 \pm 4,8$ ans. Soixante-quatre virgule six pour cent des patients étaient en institution (EHPAD et USLD) contre trente-cinq virgule deux pour cent en hospitalisation (CSG et SSR). La plupart avaient une insuffisance rénale modérée (51,8%), mais plus d'un quart des patients avaient une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min (26%). Plus de la moitié étaient déments ou avaient un score de Charlson ≥ 3 , et presque un quart d'entre eux avaient fait l'expérience de plus de 2 chutes dans l'année précédant le recueil des données [Figure 15].

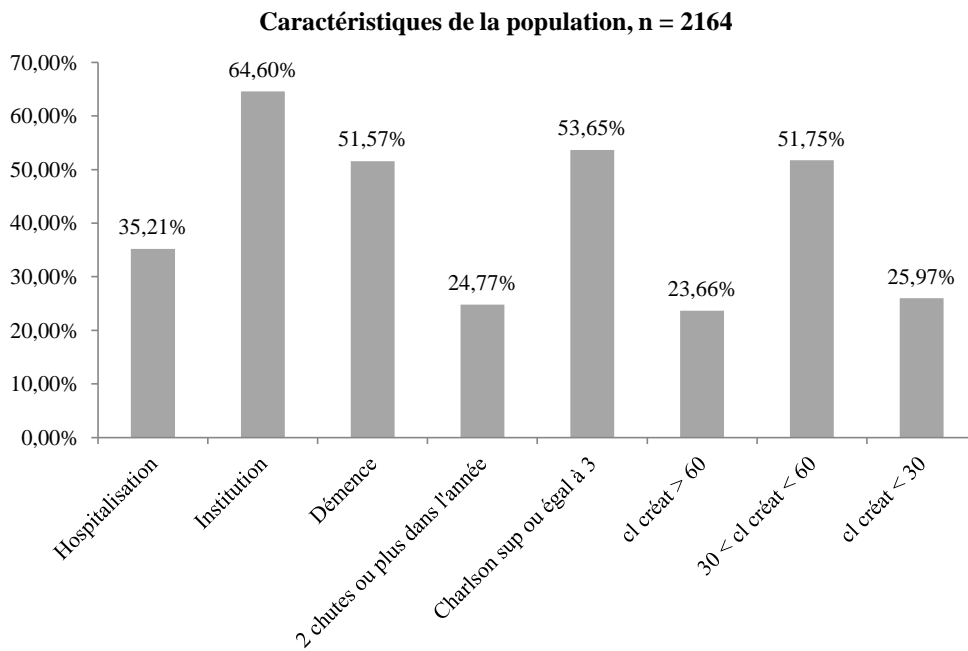


Figure 15.Caractéristiques générales des patients inclus dans l'étude

Le nombre moyen de médicaments était de $8,82 \pm 3,06$. Les médicaments associés par ordre de fréquence étaient : le paracétamol (58,5%) les inhibiteurs de la pompe à proton (40,2%), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (30,7%), les statines (21,3%), les antibiotiques (8,4%) et les antifongiques (3,5%) [Figure 16].

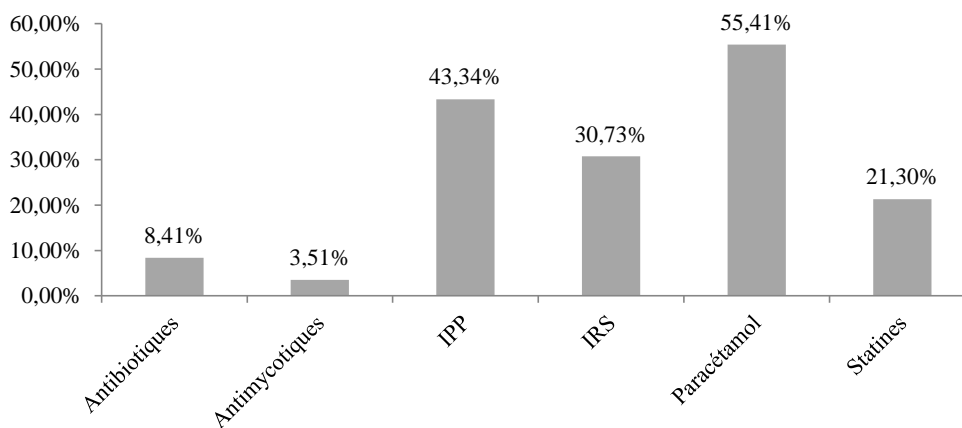
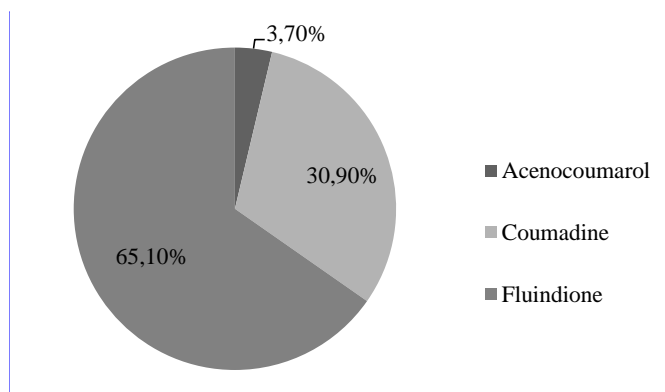


Figure 16.Répartition des traitements associés aux AVK.

8. Caractéristiques du traitement par AVK

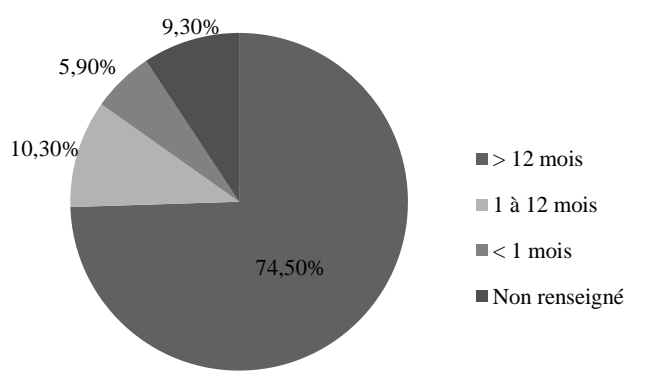
La molécule la plus prescrite était la fluindione (65,1%), devant la coumadine (30,9%) et l'acénocoumarol (3,7%) [Figure 17]. La majorité des patients étaient traités par AVK depuis plus d'un an (74,5%). Seuls 5,9% des patients étaient en phase d'initiation du traitement, c'est-à-dire depuis moins d'un mois [Figure 18].



Commentaire [12]: Il m'apparaît coupé attention à la repro

Figure 17. Répartition des différentes molécules d'AVK

Chez les patients du groupe « INR instable » traitement antivitamine K étaient plus volontiers initié depuis moins d'un mois (6% contre 3,6%, $p = 0,027$). En revanche, chez les patients du groupe « INR stable » étaient plus volontiers sous traitement antivitamine K depuis plus d'un an (76,9% contre 69,4%, $p = 0,001$). En revanche, il n'existait pas de différence significative quant à la répartition des différentes molécules dans les deux groupes « INR stable » et « INR instable ».



Commentaire [13]: Meme chose

Figure 18. Ancienneté du traitement par AVK

Sur l'ensemble de la population de l'étude, 2,4% des patients avaient expérimenté une hémorragie majeure sous AVK pendant l'hospitalisation. Ces patients ayant fait l'expérience d'une hémorragie grave pendant sont significativement plus représentés dans le groupe INR instable (4% contre 2%, $p = 0,018$).

En ce qui concerne la qualité de l'anticoagulation, sur l'ensemble des 2164 patients inclus, seuls 22,5% avaient un INR instable contre 77,5% avec un INR stable, calculé selon la formule de Rosendaal (217), décrite dans notre méthode.

9. Caractéristiques du groupe INR instable et du groupe INR stable

Certaines caractéristiques différaient dans les deux groupes « INR instable » et « INR stable ». Le détail de la comparaison des caractéristiques des deux groupes est disponible en annexe 13.

Les patients du groupe « INR instable », eux, étaient plus volontiers pris en charge en hospitalisation (44,6% contre 32,6%, $p < 0,001$), sous antimycotiques ou sous IPP (respectivement 5,2% contre 3 avec $p = 0,035$ et 58,4% contre 39,3% avec $p = 0,04$). Enfin, il s'agissait de patients ayant expérimenté 2 chutes ou plus dans l'année (28,8% contre 23,9%, $p = 0,031$).

Les patients du groupe « INR stable » étaient plus volontiers en institution (67,4% dans le groupe INR stable contre 55,4% dans le groupe INR instable, $p < 0,001$), plus volontiers sous IRS (32,5% contre 25,1%, $p = 0,002$).

10. Facteurs associés à l'instabilité de l'INR

L'analyse détaillée des variables associés à l'instabilité de l'INR sont disponibles en annexe 14 et 15. L'ensemble des résultats est présenté sur les figures 19 et 20.

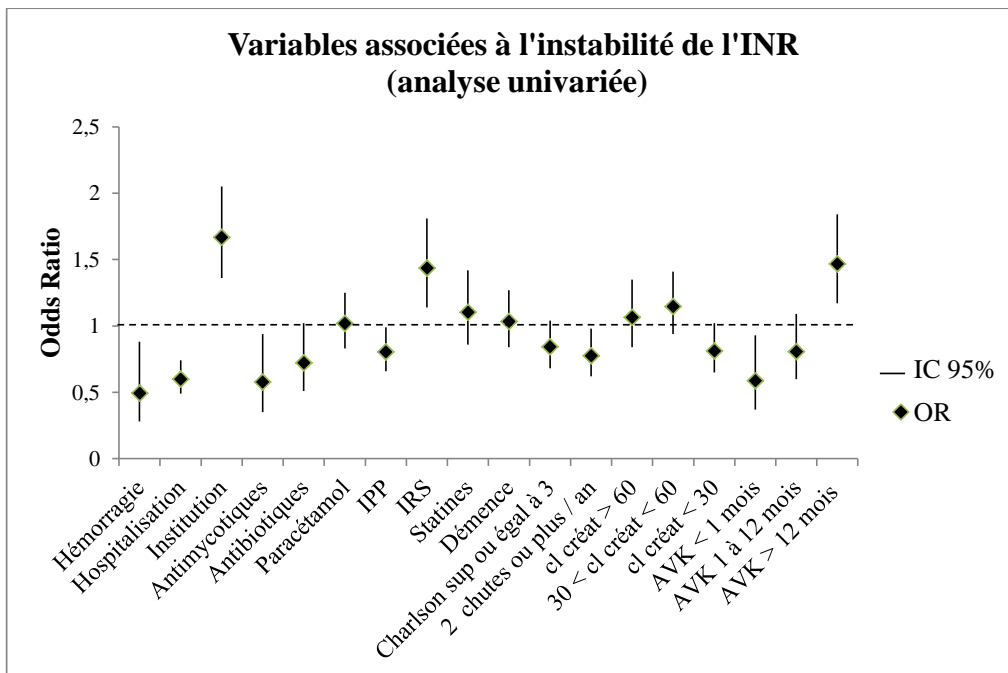


Figure 19. Variables associées à l'instabilité de l'INR, selon une analyse univariée. Odds ratio de 0 à 1 : favorise l'instabilité de l'INR ; odds ratio > 1 : protège de l'instabilité de l'INR ; IC 95% contenant 1 : non interprétable.

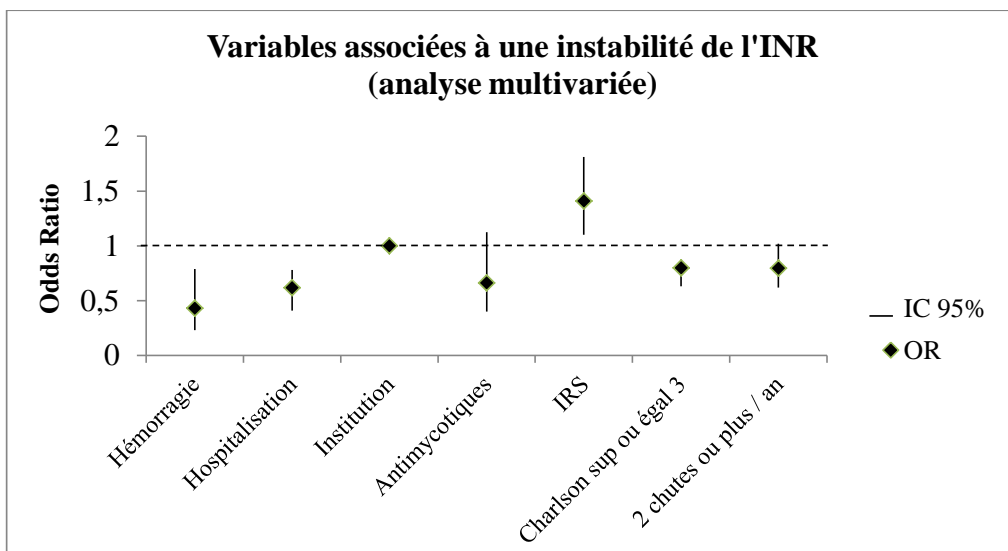


Figure 20. Variables associées à une instabilité de l'INR selon un modèle multivarié, ascendant pas à pas (Wald). Odds ratio de 0 à 1 : favorise l'instabilité de l'INR ; odds ratio > 1 : protège de l'instabilité de l'INR ; IC 95% contenant 1 : non interprétable.

10.1. Place des comorbidités

Le fardeau de comorbidités, déterminé par un index de comorbidité de Charlson ≥ 3 , apparaît dans notre étude comme un facteur indépendant de risque d'instabilité de l'INR ($p = 0,037$; OR = 0,799 avec IC 95% [0,63 ; 0,69]) en analyse multivariée.

La présence de plus de 2 chutes dans l'année précédente, apparaît également comme un facteur de risque d'instabilité de l'INR ($p = 0,031$; OR = 0,776 avec IC 95% [0,62 ; 0,98]). Mais cette association disparaît après ajustement des variables confondantes.

La démence en revanche ne semble pas influencer la stabilité de l'INR. La présence d'une insuffisance rénale n'influence pas non plus l'instabilité de l'INR, tout au plus on note une tendance lorsqu'il s'agit d'une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ($p = 0,069$).

10.2. Mode de prise en charge sanitaire

Dans notre étude, l'instabilité de l'INR dépend du type de structure d'accueil. En effet, on note une nette scission de l'équilibre des AVK en fonction du mode de prise en charge sanitaire.

La prise en charge en hospitalisation (SSR ou CSG) est associée à une plus grande instabilité de l'INR ($p < 0,001$; OR = 0,600 avec IC 95% [0,49 ; 0,74]), même après ajustement des variables confondantes ($p < 0,001$; OR = 0,618 avec IC 95% [0,41 ; 0,78]).

A contrario, l'institutionnalisation en EHPAD ou en USLD apparaît comme un facteur favorisant la stabilité de l'INR ($p < 0,001$; OR = 1,668 avec IC 95% [1,36 ; 2,05]).

10.3. Autres facteurs associés à une instabilité de l'INR

Parmi les interactions médicamenteuses, les IPP et les antimycotiques apparaissent liés de manière indépendante à l'instabilité de l'INR (respectivement $p = 0,04$; OR = 0,804 avec IC 95% [0,66 ; 0,99] et $p = 0,035$; OR = 0,578 avec IC 95% [0,35 ; 0,94]). Cet effet disparaît toutefois au cours de l'analyse multivariée. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence

d'association avec l'instabilité de l'INR en ce qui concerne les statines, le paracétamol et les antibiotiques.

Assez logiquement, le risque d'hémorragie majeure sous AVK est associé à l'instabilité de l'INR, même après analyse multivariée ($p = 0,009$; OR = 0,437 avec IC 95% [0,24 ; 0,81]).

La phase d'initiation du traitement est également un facteur associé à une instabilité de l'INR ($p = 0,027$; OR = 0,587 avec IC 95% [0,37 ; 0,93]).

11. Facteurs associés à une diminution de l'instabilité de l'INR

Les IRS semblent plutôt protecteurs vis-à-vis de l'instabilité de l'INR, cet effet se maintient même après ajustement des facteurs confondants ($p = 0,007$; OR = 1,410 avec IC 95% [1,10 ; 1,81]).

L'ancienneté du traitement par AVK apparaît dans notre étude comme un autre facteur associé à une protection vis-à-vis de l'instabilité de l'INR ($p = 0,001$; OR = 1469 avec IC 95% [1,17 ; 1,84]). Mais entre l'initiation du traitement (< 1 mois) et le traitement habituel depuis moins d'un an aucune tendance ne se dégage.

Notre étude n'a pas trouvé d'association entre le choix de la molécule antivitamine K et l'instabilité de l'INR.

DISCUSSION

Du fait d'une variabilité inter et intra-individuelle importante, le maniement et l'équilibration de l'INR est parfois un challenge quotidien de nombreux praticiens. Et malgré un recul de 50 ans d'utilisation des AVK, les facteurs qui affectent la réponse à ces traitements ne sont pas encore pleinement identifiés. Plusieurs de ces facteurs ont déjà été identifiés comme interagissant avec l'INR : des facteurs environnementaux (5), des facteurs génétiques (6), des interactions médicamenteuses (5), des facteurs physiologiques et pathologiques (7), la phase d'initiation du traitement par AVK (8). Chez le sujet âgé en particulier, l'âge et les polymorphismes génétiques n'expliquent que 25% de la variabilité de la dose d'AVK nécessaire à l'obtention d'un INR dans l'intervalle thérapeutique (156). L'identification des facteurs responsables de variations et d'instabilité de l'INR est donc un enjeu majeur, afin de limiter le risque de survenue d'un évènement indésirable hémorragique ou thrombotique, clairement associé à un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique (8,9).

Dans notre étude nous avons identifiés 487 patients ayant un INR instable. Nous avons pu identifier trois facteurs indépendants d'instabilité de l'INR : le fardeau des comorbidités (avec un score de Charlson ≥ 3 ; OR = 0,799 ; IC 95% [0,63 ; 0,69]), l'hospitalisation (OR = 0,618 ; IC 95% [0,41 ; 0,78]) et les antécédents d'hémorragie grave sous AVK (OR = 0,437 ; IC 95% [0,24 ; 0,81]). Les données de notre étude suggèrent que les IRS, eux en revanche, protègent de cette instabilité avec un OR > 1 (OR = 1,41 ; IC 95% [1,10 ; 1,81]).

Peu d'études avaient jusqu'alors identifiés les facteurs responsables de l'instabilité de l'INR (14), la plupart étaient plutôt axées sur les facteurs associés à la stabilité de l'INR (10–13). Pourtant en pratique clinique courante, il apparaît plus intéressant de cibler les patients les plus à risque d'instabilité de l'INR afin d'adapter la stratégie d'anticoagulation orale. Car finalement, la détermination des facteurs associés à la stabilité de l'INR a pour principal impact pratique la diminution de la fréquence des contrôles (11). En revanche la détermination des facteurs liés à une instabilité de l'INR conduit à la fois à la accroître la vigilance des cliniciens et d'emblée ne pas choisir un traitement par AVK si on sait que l'équilibre sera complexe à obtenir.

12. Les comorbidités

12.1. Le fardeau de comorbidités

Les données de notre étude suggèrent qu'un score à l'index de Charlson supérieur ou égal à 3 est un facteur indépendant associé à une instabilité de l'INR (OR = 0,799 ; IC 95% [0,63 ; 0,69]). Ceci est concordant avec les données de l'étude de Witt et ses collaborateurs qui avaient, eux, mis en évidence que l'augmentation du score de comorbidités, évaluées selon le Chronic Disease Score (CDS), est un facteur péjoratif de la stabilité de l'INR (OR = 0,96 ; IC 95% [0,94 ; 0,98]) (11). Dans une récente étude parue en avril 2012, un score de Charlson supérieur ou égal à 4 apparaît comme un facteur indépendant de non correction rapide de l'INR après injection de plasma frais congelé (248). Autrement dit, les comorbidités évaluées selon le score de Charlson entretiennent plutôt un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique.

En revanche, nous n'avons pas conçu notre étude dans le but d'explicitier cette association. Toutes les hypothèses restent alors envisageables pour expliquer ce lien : s'agit-il d'un effet synergique ou additif des différentes pathologies coexistantes ? S'agit-il de la polymédication qui résulte de cette polymorbidité ? L'étude de ces mécanismes sur l'être humain est difficile à envisager, les modèles animaux pourraient apporter un aperçu intéressant de ces phénomènes.

12.2. Les comorbidités individuelles

12.2.1. Les chutes

En ce qui concerne les comorbidités individuelles étudiées dans notre étude, nous avons mis en évidence une majoration du risque d'instabilité de l'INR chez les patients ayant fait l'expérience d'au moins deux chutes dans l'année dans l'analyse univariée. Cette association ne persistait pas dans l'analyse multivariée. Dans la littérature, les chutes apparaissent surtout comme un facteur limitant la prescription des AVK, fréquemment invoqués chez le sujet âgé (110). L'hypothèse avancée est souvent la majoration du risque hémorragique et en particulier le risque d'hémorragie majeure. Pour autant la majoration du risque hémorragique sous AVK liée à la chute est largement surestimée par rapport au risque

réel (122,123,125). L'hypothèse pour expliquer l'association retrouvée entre l'instabilité de l'INR et les patients chuteurs, est que finalement les chutes sont avant tout un marqueur de fragilité et de sarcopénie, deux conditions qui affectent les valeurs de l'INR (167). Cette hypothèse est tout à fait concordante avec nos résultats qui mettent en évidence une association existante lors d'absence d'éléments confondants associés (univarié versus multivarié).

12.2.2. Les troubles cognitifs

Tout comme les chutes, les troubles cognitifs sont souvent cités comme facteurs limitant la prescription des AVK, avec en arrière-pensée les questions d'observance (110). Pourtant une étude de Khreizat et ses collaborateurs montrent bien que le déclin cognitif débutant n'est pas associé à une instabilité de l'INR (252), même en dépit d'une plus grande fréquence des INR en dehors de l'intervalle thérapeutique. Dans notre étude non plus, la présence d'une démence n'était pas associée à une instabilité de l'INR. Les troubles cognitifs ne doivent donc plus être un frein à l'instauration du traitement le plus approprié chez le sujet âgé.

12.2.3. L'insuffisance rénale

Dans notre étude, seuls 23,66% des patients n'avaient pas d'insuffisance rénale, la plupart étaient donc porteurs d'une altération du débit de filtration glomérulaire, et plus d'un quart d'entre eux avaient une atteinte sévère avec une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min. Mais quelle que soit le débit de filtration glomérulaire, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la fonction rénale et l'instabilité de l'INR en multivariée à la différence du modèle univarié. Nos résultats diffèrent de ceux relevés dans la littérature internationale. Kleinow et ses collaborateurs ont montré dans leur étude rétrospective que l'insuffisance rénale, définie pour une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, était associée une durée totale de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (estimé selon Rosendaal) inférieure à celle du groupe exempt d'insuffisance rénale (62% dans le groupe insuffisant rénal contre 74% dans le groupe exempt d'insuffisance rénale avec $p = 0,021$) (253). Les patients ayant une insuffisance rénale sévère ont environ 40% en moins de leurs dosages d'INR dans l'intervalle thérapeutique (254). L'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min fait partie des contre-indications relatives à

l'instauration ou au maintien des AVK (133). L'ajout dans notre modèle statistique, à la différence de l'étude de Kleinow, du fardeau de comorbidité explique peut-être, par un phénomène de variables confondantes, notre résultat contradictoire. En effet, dans l'étude de Kleinow et de ses collaborateurs, les patients de plus de 70 ans, ayant donc un fardeau de comorbidité plus élevé que les sujets jeunes, étaient exclus d'emblée. Des études plus spécifiques, prospectives, étudiant la fonction rénale et l'instabilité de l'INR, semble donc nécessaire pour préciser cette relation.

13. Structure sanitaire d'accueil : hospitalisation ou institution

Dans notre étude, l'hospitalisation en cours séjour gériatrique ou en soins de suite et de réadaptation apparaît nettement comme un facteur indépendant d'instabilité de l'INR (OR = 0,618 avec IC 95% [0,41 ; 0,78]). Ce résultat est cohérent avec la littérature. En effet les patients hospitalisés cumulent plusieurs facteurs associés à des variations de l'INR, certains états pathologiques (fièvre, diarrhée, insuffisance cardiaque décompensée, etc.) (7) ainsi que l'adjonction de traitements pourvoyeurs d'interactions avec les AVK (5). A contrario, les patients en hébergement de type EHPAD ou USLD semblent protégés du risque d'instabilité de l'INR et ce probablement par absence des raisons avancées précédemment. L'équipe de Van Walraven a également mis en évidence que le fait d'être hospitalisé était un facteur indépendamment associé à une diminution de la proportion de jours passé dans l'intervalle thérapeutique (255). L'équipe de Costa n'avait pas mis en évidence d'association entre le fait d'avoir été hospitalisé dans l'année précédente et le caractère stable ou instable de l'INR (13).

14. Les médicaments

Dans notre analyse multivariée, en ce qui concerne les médicaments habituellement reconnus comme pourvoyeurs d'instabilité de l'INR (5), on note paradoxalement l'effet protecteur des IRS contre l'instabilité de l'INR (OR = 1,410 avec IC 95% [1,10 ; 1,81]). En effet, les données de la littérature montrent que l'association des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) aux antivitamines K confèrent plutôt une majoration du risque de saignement (197), à priori donc plutôt dans le cadre d'une instabilité de l'INR. Ce sur-risque hémorragique est lié à la fois à la diminution de l'agrégation plaquettaire, à l'inhibition du métabolisme des AVK au niveau du cytochrome P450 et à des modifications de la distribution

des AVK (compétition de liaison à l'albumine). Toutefois, les éléments ne sont pas aussi tranchés pour chaque molécule. Si la fluoxétine et la paroxétine apparaissent comme ayant le plus fort potentiel d'interaction avec la warfarine, le citalopram et la sertraline eux ne semblent avoir qu'un faible impact (198,199). L'AFSAPS recommande tout de même un contrôle plus fréquent de l'INR en cas de co-prescription d'IRS (133). Deux explications peuvent donc expliquer le résultat contradictoire de notre étude au regard de la littérature. Premièrement, il n'y a pas de précision de la molécule dans notre étude. Deuxièmement, le design est différent dans notre étude qui s'intéresse à l'instabilité de l'INR et non au risque hémorragique. D'autant que l'hémorragie dans notre étude est une variable indépendante associée à l'instabilité de l'INR.

Dans notre étude, deux autres classes thérapeutiques apparaissaient comme pourvoyeuse d'instabilité de l'INR : les IPP et les antimycotiques, mais l'association avec l'instabilité de l'INR n'était mise en évidence que dans le cadre de l'analyse univariée, elle ne persistait pas après ajustement des facteurs confondants de l'analyse multivariée.

Lorsque l'on regarde les données de la littérature, il semble que pour les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), toutes molécules confondues, on note plutôt une augmentation de l'INR (200–202), ce qui tend à suggérer un facteur favorisant l'instabilité de l'INR. Pourtant, dans le schéma commun des antivitamines K, l'AFSAPS ne retient pas de précaution d'emploi particulière (133). Car pour chaque molécule individuellement les choses ne sont pas aussi tranchées : pour l'esoméprazole et le lansoprazole (200) il semble exister une potentialisation des AVK, pour le pantoprazole, aucune modification de l'INR n'a été constatée (203), le rabéprazole semble neutre vis-à-vis des AVK et peut être utilisé en toute sécurité (201). Pour l'oméprazole, enfin l'interaction avec les AVK intéresse l'énantiomère R-warfarin forme la moins active sur VKOR ; il n'interagit donc modestement sur l'INR (124,204). Les différents résultats contradictoires, ne permettent pas de retenir un effet d'une classe thérapeutique.

Les antimycotiques imidazolés par leur effet inhibiteur enzymatique, sont également des associations déconseillées, voire même contre-indiquées de manière absolue pour le miconazole (133). Le risque hémorragique en cas d'association AVK avec un imidazolé apparaît multiplié par 4,57, dans une récente étude cas-témoins (193).

Avec les autres médicaments étudiés fréquemment reconnues comme responsables de variations de l'INR (5), nous n'avons pas mis en évidence d'association avec l'instabilité de

l'INR. Les antibiotiques, le paracétamol ou les statines n'étaient pas significativement associée avec l'instabilité de l'INR (respectivement $p = 0,064$, $p = 0,875$ et $p = 0,450$). Pour la plupart de ces médicaments, comme pour l'ensemble des interactions médicamenteuses liées aux AVK, c'est bien plus souvent un facteur favorisant le risque de saignement par élévation de l'INR qui a été étudié (5).

Les antibiotiques sont fréquemment mis en cause dans la survenue d'un déséquilibre de l'INR, dans le sens d'un surdosage en AVK (194). Notre étude s'intéressant à l'instabilité de l'INR, nos résultats peuvent donc différer pour des raisons méthodologiques. En effet, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (166). Le fardeau de comorbidités, incluant la pathologie infectieuse, interagit donc probablement dans notre modèle statistique pouvant expliquer en partie nos résultats.

Le paracétamol potentialise l'action des AVK par la production d'un métabolite qui, comme les AVK, inhibe la VKOR (187). Cet effet a été mis en évidence pour des doses de paracétamol supérieures à 4 g/j pendant au moins 4 jours (188). Il est probable les résultats contradictoires de notre étude soient simplement dû au fait que les sujets âgés de notre étude étaient traités par des doses inférieures, donc peu susceptibles de conduire à un surdosage.

Dans la méta-analyse de Holbrook et ses collaborateurs, l'effet potentialisateur de la warfarine est probable pour la fluvastatine et la simvastatine (5). En revanche, aucune étude n'a réellement mis en évidence de lien entre la stabilité à proprement parlé de l'INR et l'utilisation de ces classes médicamenteuses. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre ces classes médicamenteuses et l'instabilité de l'INR non plus, malgré une tendance globale mise en évidence dans la littérature internationale à une augmentation de l'INR.

15. Le syndrome hémorragique

Dans notre étude, les patients ayant eu une hémorragie grave sous AVK avaient plus volontiers un INR instable (4% dans le groupe INR instable contre 2% dans le groupe INR stable, $p = 0,018$). La survenue d'une hémorragie apparaît comme un facteur indépendant associé à l'instabilité de l'INR (OR = 0,437 avec IC 95% [0,24 ; 0,81]). Ces résultats sont

concordants avec la littérature. En effet, Witt et ses collaborateurs retrouvaient une plus faible proportion de patients stables expérimentant une hémorragie dans le groupe INR stable (11). Dans cette étude rétrospective, les auteurs notaient 0,8% d'hémorragies dans le groupe INR stable en comparaison au 2,8% du groupe INR instable, avec une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,001$).

16. Les facteurs individuels : L'âge et le sexe

16.1. L'âge

Dans notre étude l'âge n'était pas associé à l'instabilité de l'INR, alors que pour Witt et ses collaborateurs un âge supérieur à 70 ans était prédictif d'une stabilité de l'INR (11). Mais l'étude de Witt et ses collaborateurs portaient sur un groupe incluant des sujets à partir de 18 ans, ayant donc des indications d'une anticoagulation curative plus fréquemment pour une pathologie valvulaire cardiaque. Or dans le cadre des valvulopathies, l'objectif d'INR était supérieur avec un intervalle entre 2,5 et 3,5 voire 3,0 à 3,5 (124). Il a déjà été mis en évidence que la cible INR élevée (supérieure ou égale à 3) est associée à une majoration du risque hémorragique (143), or la survenue d'une hémorragie est clairement associée aux INR en dehors de l'intervalle thérapeutique (8). Notre étude ne portait que sur des patients traités par AVK pour la prévention thromboembolique dans la fibrillation atriale, dans laquelle l'intervalle thérapeutique était compris entre 2,0 et 3,0, et de surcroît exclusivement des patients âgés de plus de 80 ans. Ce qui peut expliquer que nous n'ayons pas pu mettre en évidence un effet protecteur de l'âge sur l'instabilité de l'INR, puisque du fait du design de notre étude, le simple objectif cible de l'INR concourrait déjà à une certaine stabilité.

16.2. Le sexe

En ce qui concerne le sexe, nous n'avons pas trouvé d'association à une instabilité de l'INR. Dans la littérature, les résultats sont contradictoire en particulier en ce qui concerne le sexe masculin (13). Pour le sexe féminin, l'équipe de Rose A. J. a mis en évidence un lien entre ce sexe et le faible contrôle de l'INR évalué selon le TTR (256). Finalement, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'influence du sexe sur la stabilité ou l'instabilité de l'INR, des études complémentaires semblent nécessaires.

17. La durée de traitement

Dans notre étude, la durée du traitement était associée à la stabilité de l'INR en analyse univariée. En effet, la phase d'instauration du traitement (< 1 mois) était associée à une plus grande instabilité de l'INR (OR = 0,587 avec IC 95% [0,37 ; 0,93]) alors que l'ancienneté du traitement (> 12 mois) était en revanche protectrice d'une instabilité de l'INR (OR = 1,469 avec IC 95% [1,17 ; 1,84]). Entre ces 2 durées de traitement aucune association ne se dégageait. Mais pour l'ensemble de ces variables, la significativité statistique disparaissait lors de l'analyse multivariée.

Ces résultats sont contradictoires avec la littérature. Pour Costa et ses collaborateurs une anticoagulation débutée depuis plus de 2 mois était un facteur indépendant associé à une stabilité de l'INR avec un OR = 3,23 (IC 95% [1,16 ; 9,48]) (13), mais dans leur étude ils n'avaient inclus que les patients dont l'instauration du traitement était strictement supérieur à 90 jours. Pour ce qui est des facteurs influençant la stabilité à long terme, l'ancienneté du traitement par AVK n'a encore jamais été étudiée comme telle (11).

18. La molécule anticoagulante

Théoriquement, le choix de la molécule anticoagulante, surtout via la demi-vie de celle-ci peut être un facteur d'instabilité de l'INR. Une méta-analyse de van Walraven de 2006 indiquait que le temps passé en zone thérapeutique n'était pas significativement différent entre groupes de patients traités par warfarine et acénocoumarol mais serait significativement plus important pour les groupes traités par d'autres molécules ($p = 0,003$) (257). En effet, plus la demi-vie est courte plus le taux de facteur VII est fluctuant, donc l'INR labile. Malgré cela, nous n'avons pas pu mettre en évidence un lien entre l'instabilité de l'INR et le choix de la molécule antivitaminique dans notre étude. D'ailleurs, cette relation n'a jamais été étudiée comme telle dans la littérature internationale. En revanche Van der Meer (218) et Penning-van Beest (166) ont montré que l'utilisation d'AVK à demi-vie longue était corrélée à une moindre survenue d'hémorragie. Or la survenue d'une hémorragie sous AVK est fortement liée à un surdosage en AVK (8), donc à un INR en dehors de l'intervalle thérapeutique.

19. Limitations de l'étude

Notre étude comporte un certain nombre de limitations.

D'un point de vue méthodologique, sur le recueil des données, seuls 482 investigateurs sur les 1500 centres interrogés ont participé sur le territoire français soit 32% des centres sollicités. Il y a donc un biais de sélection des patients.

Le choix de la détermination de la stabilité de l'INR par la méthode de Rosendaal est un des facteurs pouvant être une autre source de biais. En effet, il semble que le choix de l'évaluation du TTR par une méthode d'extrapolation linéaire est associé à une augmentation de la proportion des INR stables par comparaison aux autres méthodes d'évaluation (216). Pourtant les études ayant évalué les différentes méthodes de calcul du TTR montrent plutôt que la méthode de Rosendaal sous-estime le nombre de patient dans l'intervalle thérapeutique (258). L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que le nombre de valeurs d'INR en dehors de l'intervalle thérapeutique minore le calcul mathématique du TTR (217). L'autre limite de la méthode de Rosendaal, est qu'il s'agit d'une extrapolation mathématique donc une prédiction qui ne rend que partiellement compte des valeurs réelles de l'INR.

Le seuil choisit dans notre étude pour définir un INR stable a été déterminé en fonction de la répartition de l'ensemble de TTR des patients de notre étude. Ainsi, le groupe INR instable avait obligatoirement un $TTR < 25\%$, alors que le groupe INR stable avait un $TTR > 25\%$. Il semble pourtant que ce seuil soit discutable : peut-on parler de stabilité dès lors que le temps passé dans l'intervalle thérapeutique est à peine supérieur à 25 % ? De fait, ce seuil conduit à largement sous-estimer le groupe INR instable. A l'heure actuelle, il n'y a pas de seuil de TTR de référence pour parler de stabilité ou d'instabilité de l'INR. Toutefois, deux récentes revue de la littérature concourent à penser qu'un $TTR > 66\%$ est un seuil acceptable pour définir une anticoagulation de qualité (250,251).

Cela est confirmé par la faible proportion de patients ayant un INR instable dans notre étude : 22,5%. En effet, ce chiffre apparait très en deçà des données internationales et françaises disponibles (215,216). Les données françaises recensées par l'AFFSAPS dans le cadre d'une évaluation ambulatoire relevaient 48,5% de patients dans l'intervalle thérapeutique (215). La méta-analyse de Baker et ses collaborateurs évaluaient ce taux à 55% sur un ensemble de 14 études basées pour 4 d'entre elles dans des cliniques d'anticoagulants et 9 autres dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire (216).

Toutefois, le choix de la méthode d'évaluation du TTR dans notre étude dépendait surtout des données disponibles, n'ayant que deux valeurs d'INR, seule la méthode de Rosendaal était utilisable dans notre étude.

La faible compliance au traitement est un autre facteur limitant le nombre de patients ayant un INR instable. Le rôle de la compliance au traitement dans le maintien de l'INR dans un intervalle thérapeutique a déjà été mis en évidence (226–228). Parallèlement à la compliance, le respect de la dose prescrite contribue également à limiter les risques de variation de l'INR (165). Deux éléments dans notre étude concourent à limiter le risque de non-compliance et le respect des doses prescrites : le cadre institutionnel et la présence d'un tiers pour la délivrance des médicaments. Ces deux éléments contribuent ainsi au maintien de l'INR dans l'intervalle thérapeutique, ce qui pourrait expliquer la forte proportion de patient ayant un INR stable dans cette étude. Il semble en effet la qualité du contrôle du traitement par AVK en ambulatoire, où les facteurs compliance et respect strict de la posologie sont moins contrôlés, soit moindre que celle enregistrée dans le cadre de cliniques d'anticoagulants (216).

Enfin, sur les valeurs même de l'INR retenues pour l'étude, il n'était pas renseigné la notion d'interruption de traitement pour raison médicale, ou suite à un surdosage ou un événement hémorragique par exemple. Peut-être aurait-il fallu exclure ces patients de l'étude et mettre des bornes maximales d'INR acceptables afin de ne pas majorer le nombre de valeurs extrêmes qui, tendent à minorer les valeurs du TTR calculées par la méthode de Rosendaal.

Enfin, un certain nombre de facteurs influençant la réponse aux AVK n'ont pas été pris en compte tels que la dénutrition, les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux etc. Ils constituent autant de facteurs confondants pouvant interférer avec les valeurs statistiques retrouvées.

Malgré ces limitations, l'originalité majeure de cette étude est de s'intéresser aux facteurs prédictifs d'une instabilité de l'INR, ce qui a été peu décrit dans la littérature internationale (14). La plupart des études évaluant la qualité de l'anticoagulation orale ne retenait que les facteurs prédictifs d'une stabilité de l'INR (10–13). Pourtant sur le plan pratique, il apparaît plus intéressant de tout de suite identifier les patients à risque d'instabilité

afin d'adopter d'emblée des stratégies de surveillance attentive de l'INR. De plus, mettre en évidence les éléments prédictifs de la stabilité de l'INR ne présage en rien de ceux qui favorisent l'instabilité : si une variable (par exemple le sexe masculin) apparaît comme favorisant la stabilité de l'INR, on ne peut pas pour autant déduire que l'absence de cette variable ou son contraire favorise, elle, l'instabilité de l'INR.

Un autre élément intéressant de notre étude est l'inclusion de patients âgés, voire très âgés porteurs de comorbidités importantes (53,65% ont un score de Charlson ≥ 3), déments (51,57%) et chuteurs (24,77%). Ce qui rend l'extrapolation de nos résultats intéressant, car les patients âgés polypathologiques sont fréquemment exclus des études cliniques alors qu'ils constituent souvent la patientèle habituelle rencontrée dans les milieux de soins.

La large proportion de patients inclus dans notre étude et le caractère national du recueil des données augmente les possibilités de généralisation des résultats de notre étude, chez les patients âgés en FA. Toutefois, il est probable que les données soient différentes en ambulatoire, ne serait-ce que sur la population suivie. Il semble en effet exister une part nettement plus importante de patients instables en ambulatoire puisque que seuls 37% des patients suivis en ville sont dans l'intervalle thérapeutique plus de 75% du temps (256). En dehors du caractère national, l'évaluation de la population gériatrique s'est faite sur l'ensemble des structures d'accueil sanitaire gériatriques disponibles, ce qui est peu réalisé dans les études.

L'évaluation des comorbidités selon un score validé n'avait été, jusque-là, pas réalisé en ce qui concerne l'évaluation des facteurs influençant l'instabilité de l'INR. La plupart des études sur le sujet se contentait de relever un certain nombre d'entités morbides isolées et évaluées séparément (10,13,259). Seul Witt et ses collaborateurs ébauchaient ce mode d'évaluation, mais en utilisant le score « Chronic Disease Scale » (11), score peu utilisé dans la littérature internationale. Cette évaluation synthétique du fardeau de comorbidités apporte un regard plus pragmatique pour le clinicien en charge de patients âgés traités par AVK dans le cadre d'une fibrillation atriale.

CONCLUSION

Les données de notre étude suggèrent une identification plus fine des patients à risque d'instabilité de l'INR. Tout comme la polymédication dans le cadre du risque d'interactions médicamenteuses avec les antivitamines K, l'existence de multiples pathologies coexistantes favorise l'instabilité de l'INR. Le dépistage des sujets âgés dont le fardeau de comorbidité apparaît d'emblée comme lourd, doit encourager les praticiens à un monitoring plus rapproché de l'INR.

De la même manière, l'identification de ces individus à risque accru de labilité de l'INR peut être un argument supplémentaire dans le choix de l'anticoagulation orale chez le patient âgé en FA. En effet, depuis juillet 2012 les praticiens ont la possibilité d'utiliser les antivitamine K ou les nouveaux anti-coagulants oraux (inhibiteurs directs du X ou du II) (3). La présence d'un score de Charlson supérieur ou égal à 3, donc plus à risque d'instabilité de l'INR avec les conséquences cliniques hémorragiques et thromboemboliques associées, peut faire pencher le choix du clinicien vers un nouvel anticoagulant oral dont l'efficacité thérapeutique n'est soumise à aucun ajustement de dose, ni aucun contrôle biologique. Le remplacement de l'antivitamine K par un nouvel anticoagulant oral est même suggéré par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) précisément dans les cas de labilité de l'INR (260).

Si l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux ne nécessite pas d'équilibrage de doses ni de surveillance biologique régulière, atouts majeurs par rapports aux traditionnels AVK, leur utilisation dans une population gériatrique, insuffisance rénale et dénutrie doit rester prudente. Et de fait les AVK garderont toujours une indication forte dans ces cas précis. La bonne connaissance de leur maniement et des facteurs influençant leur équilibre reste donc toujours d'actualité.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. TEMPS DE DEMI-VIE DES FACTEURS DE COAGULATION VITAMINE-K DEPENDANTS . 54

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. SCHEMA DE LA DECOMPENSATION FONCTIONNELLE DE LA PERSONNE AGE.....	8
FIGURE 2. ASPECT ELECTROCARDIOGRAPHIQUE D'UNE FIBRILLATION ATRIALE.....	19
FIGURE 3. TENDANCES DE L'INCIDENCE DE LA FIBRILLATION ATRIALE ENTRE 1980 ET 2000 EN FONCTION DU SEXE	20
FIGURE 4. PREVALENCE DE LA FIBRILLATION ATRIALE EN FONCTION DE L'AGE DANS DIFFERENTES ETUDES	21
FIGURE 5. CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE LA FA.....	24
FIGURE 6. CHOIX DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS LA FIBRILLATION ATRIALE	31
FIGURE 7. PREVALENCE DE LA FA EN FONCTION DE L'AGE ET POURCENTAGE D'AVC ATTRIBUABLES A LA FA.	35
FIGURE 8. SOUS-UTILISATION DES ANTICOAGULANTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE.	36
FIGURE 9. CYCLE DE LA VITAMINE K ET PRINCIPE DU MODE D'ACTION DES AVK.....	39
FIGURE 10. STRUCTURE CHIMIQUE DES ANTIVITAMINES K.....	41
FIGURE 11. RISQUE HEMORRAGIQUE SPONTANE SOUS AVK EN FONCTION DE L'INR.....	43
FIGURE 12. ODDS RATIO DE RISQUE HEMORRAGIQUE SOUS AVK EN FONCTION DE L'AGE.....	44
FIGURE 13. PART DE LA VARIABILITE DE LA DOSE A L'EQUILIBRE DE WARFARINE LIEE AUX POLYMORPHISMES DE CYP2C9 ET DE VKORC1	49
FIGURE 14. ODDS RATIO POUR L'AVC ISCHEMIQUE ET LE SAIGNEMENT INTRA-CRANIEN EN FONCTION DE L'INTENSITE DE L'ANTICOAGULATION.	56
FIGURE 15. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE	76
FIGURE 16. REPARTITION DES TRAITEMENTS ASSOCIES AUX AVK.....	76
FIGURE 17. REPARTITION DES DIFFERENTES MOLECULES D'AVK	77
FIGURE 18. ANCIENNETE DU TRAITEMENT PAR AVK	77
FIGURE 19. VARIABLES ASSOCIEES A L'INSTABILITE DE L'INR, SELON UNE ANALYSE UNIVARIEE.....	79
FIGURE 20. VARIABLES ASSOCIEES A UNE INSTABILITE DE L'INR SELON UN MODELE MULTIVARIE, ASCENDANT PAS A PAS (WALD)..	79

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Fibrillation auriculaire - guide ALD [Internet]. 2007 [cité 7 juin 2012]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf
2. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance [Internet]. ANSM; 2012 juill. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-anticoagulants-en-France-en-2012-Etat-des-lieux-et-surveillance-Rapport-thematique/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-anticoagulants-en-France-en-2012-Etat-des-lieux-et-surveillance-Rapport-thematique/(language)/fre-FR)
3. Camm A, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. 2012;14(10):1385-413.
4. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch. Intern. Med. 2007;167(3):239-245.
5. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. mai 2005;165(10):1095-106.
6. Lindh J, Holm L, Andersson M, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2009;4(65):365-75.
7. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. J Pharm Pract. 2010;23(3):194-204.
8. 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. août 1996;348(9025):423-8.
9. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Cini M, Mattarozzi S. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. J. Thromb. Haemost. mai 2005;3(5):955-961.
10. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. Curr. Opin. Hematol. sept 2008;15(5):504-508.
11. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood. 13 mai 2009;114(5):952-956.

12. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(10):2182-2191.
13. Costa GL de B, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira M da CV. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clin Ther*. juill 2012;34(7):1511-1520.
14. Cavallari LH, Aston JL, Momary KM, Shapiro NL, Patel SR, Nutescu EA. Predictors of unstable anticoagulation in African Americans. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2009;27(4):430-437.
15. Jeandel C. Les différents parcours du vieillissement. *Les Tribunes de la Santé*. 2005;2(7):25-35.
16. Suzman R, Riley M. Introducing the « oldest old ». *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. juin 1985;63(2):177-86.
17. Rowe J, Kahn R. Human aging : usual and successful. *Science*. juill 1987;237(4811):143-9.
18. Willcox DC, Willcox BJ, Poon LW. Centenarian Studies: Important Contributors to Our Understanding of the Aging Process and Longevity. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2010;2010:1-6.
19. Adams ER, Nolan VG, Andersen SL, Perls TT, Terry DF. Centenarian Offspring: Start Healthier and Stay Healthier. *Journal of the American Geriatrics Society*. nov 2008;56(11):2089-2092.
20. Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P, Blasko I, Grubeck-Loebenstien B. Diseases of aging. *Vaccine*. 2000;18(16):1567-83.
21. Bouchon J. 1 + 2 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. *Rev Prat*. 1984;(34):888.
22. Allonier C, Dourgnon P, Rochereau T. The French health, health care and insurance survey 2008. IRDES [Internet]. 2008; Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2010/rap1800.pdf>
23. Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis F, Ruwaard D, Satariano W, Van den Bos G. Cause and consequences of comorbidity : a review. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):661-674.
24. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1970;23(7):455-468.
25. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbidity : a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2003;56(3):221-229.

26. Greenfield S, Aronow HU, Elashoff RM, Watanabe D. Flaws in mortality data. The hazards of ignoring comorbid disease. *JAMA*. 1988;260(15):2253-2255.
27. Dodds TA, Martin DP, Stolov WC, Deyo RA. A validation of the functional independence measurement and its performance among rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(5):531-536.
28. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-619.
29. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist MM, Sarkarati M, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care*. 1996;34(11):1093-1101.
30. Greenfield S, Apolone G, McNeil B, Cleary P. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care*. févr 1993;31(2):141-54.
31. Chin MH, Jin L, Karrison TG, Mulliken R, Hayley DC, Walter J, et al. Older patients' health-related quality of life around an episode of emergency illness. *Ann Emerg Med*. nov 1999;34(5):595-603.
32. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes : review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49(3):287-298.
33. Linn B, Linn M, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622-6.
34. Katz JN, Lipson SJ, Larson MG, McInnes JM, Fossel AH, Liang MH. The outcome of decompressive laminectomy for degenerative lumbar stenosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(6):809-816.
35. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 1998;16(4):1582-1587.
36. Burrows AB, Satlin A, Salzman C, Nobel K, Lipsitz LA. Depression in a long-term care facility: clinical features and discordance between nursing assessment and patient interviews. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(10):1118-1122.
37. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130-137.
38. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(6):603-608.

39. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(1):38-41.
40. Kaplan M, Feinstein A. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis.* sept 1974;27(7-8):387-404.
41. Newschaffer C, Bush T, Penberthy L. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. 1997;50(6):725-33.
42. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-383.
43. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1994;47(11):1245-1251.
44. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJJC. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(5):759-762.
45. Nunez JE, Nunez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, et al. Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(9):842-849.
46. Iucif N Jr, Rocha JSY. Study of inequalities in hospital mortality using the Charlson comorbidity index. *Rev Saude Publica.* 2004;38(6):780-786.
47. Murray SB, Bates DW, Ngo L, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med.* 2006;13(5):530-536.
48. Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care.* 1996;34(1):73-84.
49. Teri L, Wagner AW. Assessment of depression in patients with Alzheimer's disease: concordance among informants. *Psychol Aging.* 1991;6(2):280-285.
50. Humphries KH, Rankin JM, Carere RG, Buller CE, Kiely FM, Spinelli JJ. Comorbidity data in outcomes research : are clinical data derived from administrative databases a reliable alternative to chart review ? *J Clin Epidemiol.* 2000;53(4):343-349.
51. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237-248.
52. De Decker L. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Ann Gerontol.* 2009;2(3):159-60.

53. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. A comparison of two comorbidity instruments in arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(12):1137-1142.
54. Dix faits sur le vieillissement et la qualité de vie. OMS; 2012 avr.
55. Kannel W, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38(1):46-51.
56. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT, et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation.* 1 févr 1990;81(2):428-436.
57. Lakatta EG. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A « Set Up » for Vascular Disease. *Circulation.* 7 janv 2003;107(1):139-146.
58. Lakatta EG. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circulation.* 21 janv 2003;107(2):346-354.
59. Scalia G, Khoo S, O'Neill S, LAW Study Group. Age-related changes in heart function by serial echocardiography in women aged 40-80 years. *J Womens Health.* sept 2010;19(9):1741-5.
60. Schulman S, Lakatta E, Fleg J, Lakatta L, Becker L, Gerstenblith G. Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol.* déc 1992;263(6 Pt 2):1932-8.
61. Cheng S, Fernandes VRS, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JAC. Age-Related Left Ventricular Remodeling and Associated Risk for Cardiovascular Outcomes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 26 mars 2009;2(3):191-198.
62. Fleg J, O'Connor F, Gerstenblith G, Becker L, Clulow J, Schulman S, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol.* mars 1995;78(3):890-900.
63. Fleg J, Kennedy H. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest.* mars 1982;81(3):302-7.
64. McComb JM. Tachycardias in the elderly. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1994;87(12):794.
65. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. *Circulation.* 2003;107(23):2920-5.
66. Bellet S. Clinical disorders of the heart beat. *Clinics.* 1946;5(1):190-234.

67. Prystowsky EN, Katz A. Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott-Raven. Philadelphia: Topol ES; 1998.
68. Fuster V, Ryden L, Asinger R, Cannom D, Crijns H, Frye R, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial. Circulation. 2006;114:257-354.
69. Feinberg W, Blackshear J, Laupacis A, Kronmal R, Hart R. Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation. Analysis and Implications. Arch Intern Med. 1995;155(5):469-473.
70. Go A, Hylek E, Phillips K, Chang Y, Henault L, Selby J, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-2375.
71. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am. J. Cardiol. 1998;82(8A):2N-9N.
72. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh B, Cha S, Bailey K, Abhayaratna W, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114(2):119-125.
73. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévert F, De Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Archives of cardiovascular diseases. 2011;104(2):115-24.
74. Coumel P. Management of atrial fibrillation. Isr. J. Med. Sci. 1996;32(10):871-872.
75. Coumel P, Attuel P, Leclercq JF, Friocourt P. Atrial arrhythmias of vagal or catecholaminergic origin: comparative effects of beta-blocker treatment and the escape phenomenon. Arch Mal Coeur Vaiss. 1982;75(4):373-387.
76. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am. Heart J. 1959;58(1):59-70.
77. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N. Engl. J. Med. 1998;339(10):659-666.
78. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation. 2000;101(12):1409-1417.
79. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1992;69(19):1570-1573.

80. Kiény JR, Sacrez A, Facello A, Arbogast R, Bareiss P, Roul G, et al. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1992;13(9):1290-1295.
81. Garratt CJ, Duytschaever M, Killian M, Dorland R, Mast F, Alessie MA. Repetitive electrical remodeling by paroxysms of atrial fibrillation in the goat: no cumulative effect on inducibility or stability of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999;10(8):1101-1108.
82. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999;99(23):3028-3035.
83. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N. Engl. J. Med.* 1987;317(11):669-674.
84. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GYH, Rysz J, Mikhailidis D, Raczak G, et al. Lone atrial fibrillation : what do we know? *Heart.* 2010;96(7):498-503.
85. Keller KB, Lemberg L. The sick sinus syndrome. *American Journal of Critical Care.* 2006;15(2):226-9.
86. Benjamin E, Levy D, Vaziri S, D'Agostino R, Belanger A, Wolf P. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):844-4.
87. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am. Heart J.* 2002;143(6):991-1001.
88. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-2477.
89. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110(4):364-367.
90. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am. J. Med.* 1995;98(5):476-484.
91. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
92. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology.* 1990;40(7):1046-1050.

93. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology.* 1993;43(1):32-36.
94. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VI102-110.
95. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(3):695-703.
96. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna W, et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur. Heart J.* 2006;27(8):936-941.
97. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(18):1690-8.
98. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Lüderitz B, Camm AJ. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart.* 2001;85(2):216-217.
99. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(4):1303-1309.
100. Le Heuzey J, Paziand O, Piot O, Said M, Copie X, Lavergne T, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am. Heart J.* 2004;147(1):121-126.
101. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994;154(13):1449-1457.
102. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA.* 1998;279(16):1273-1277.
103. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur. Heart J.* 2012;33(12):1500-1510.

104. Aschenberg W, Schlüter M, Kremer P, Schröder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986;7(1):163-166.
105. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* juin 2007;146(12):857-67.
106. Go A, Hylek E, Chang Y, Phillips K, Henault L, Capra A, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation : how well do randomized trials translate into clinical practice ? *JAMA.* nov 2003;290(20):2685-92.
107. 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. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(11):1019-26.
108. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA) : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9586):493-503.
109. Healey J, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser S, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am. Heart J.* 2005;150(2):288-293.
110. Mahé I. Prise en charge de la fibrillation auriculaire chez le sujet âgé. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2006;18(8):401-9.
111. Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am. J. Cardiol.* 2003;91(6A):27D-32D.
112. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am. J. Cardiol.* 2004;93(10):1247-1253.
113. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis.* oct 2001;44(2):121-152.
114. Ricard P, Lévy S, Trigano J, Paganelli F, Daoud E, Man KC, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1997;79(6):815-816.
115. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahan WS, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 1998;98(17):1769-1775.
116. Pelargonio G, Prystowsky E. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(10):514-521.

117. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [Internet]. [cité 27 juin 2012]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
118. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, Weinberger J, Feinberg WM, Anderson DC, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch. Intern. Med.* 1994;154(12):1372-1377.
119. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, Zabalgoitia M, Blackshear JL, Fenster PE, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1088-1096.
120. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am. Heart J.* 1999;137(3):494-499.
121. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch. Intern. Med.* 2000;160(1):41-46.
122. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann. Intern. Med.* 1999;131(12):927-934.
123. Vasishta S, Toor F, Johansen A, Hasan M. Stroke prevention in atrial fibrillation: physicians' attitudes to anticoagulation in older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2001;33(3):219-226.
124. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* févr 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
125. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(13):1580-1586.
126. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am. J. Med.* 2005;118(6):612-617.
127. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J.* 1935;29(6):1273.
128. Link K. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. *Circulation.* janv 1959;19(1):97-107.
129. Fasco M, Principe L, Walsh W, Friedman P. Warfarin inhibition of vitamin K 2,3-epoxide reductase in rat liver microsomes. *Biochemistry.* nov 1983;22(24):5655-60.

130. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost.* 8 août 2005;3(8):1873-1878.
131. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol.* janv 1978;15(1):19-26.
132. Miners J, Birkett D. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* juin 1998;45(6):525-38.
133. AFFSAPS. Schéma commun antivitamine K (AVK) 2011 [Internet]. 2010 [cité 10 juin 2012]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/>
134. Mahé I, Bal Dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Press Med.* déc 2006;35(12):1797-803.
135. Brunie V. L'éducation thérapeutique des patients traités par AVK en France : un problème de santé publique. *Ther Patient Educ.* nov 2011;3(2):129-135.
136. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamine K [Internet]. 2008 [cité 5 déc 2012]. Disponible sur: http://psa.auvergne.free.fr/news1_25/telechargement/agenesies_has.pdf
137. Dumarcet N, Goebel F, Cavalié P, Grené N, Falip E, Hay B, et al. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. ANSM; 2012 juill p. 34.
138. Michel P, Lathelize M, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M, Quenon JL. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins 2009 (ENEIS2): description des résultats 2009. Rapport final à la DREES (Ministère du travail, de l'emploi et de la Santé). *Série Etude et recherche.* sept 2011;(110).
139. HAS. Surdosage en AVK situations à risque et accidents hémorragiques - synthèse des recommandations [Internet]. 2008 [cité 9 déc 2012]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
140. Hart R, Benavente O, McBride R, Pearce L. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation : A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* oct 1999;131(7):492-501.
141. Fang M, Go A, Hylek E, Chang Y, Henault L, Jensvold N, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc.* août 2006;54(8):1231-6.
142. Gozalo C, Pernod G, Sié P. Epidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux.* juill 2008;20:21-55.
143. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann. Intern. Med.* 1994;120(11):897-902.

144. Torn M, Bollen WLEM, Van der Meer FJM, Van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Archives of internal medicine*. 2005;165(13):1527.
145. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2004;141(10):745-752.
146. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *The American journal of medicine*. 1998;105(2):91-9.
147. Kuijper P, Hutten B, Prins M, Büller H. Prediction of the Risk of Bleeding During Anticoagulant Treatment for Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med.* mars 1999;159(5):457-60.
148. Gage B, Yan Y, Milligan P, Waterman A, Culverhouse R, Rich M, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* mars 2006;151(3):713-9.
149. Piffoux M, Tcherakian F, Tcherakian S, Horellou M. Cutaneous necrosis at the initiation of antivitamin K treatment disclosing hereditary protein C deficiency. *Rev Pneumol Clin.* 1990;46(3):125-7.
150. Valdivielso M, Longo I, Lecona M, Lazaro P. Cutaneous necrosis induced by acenocoumarol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2004;18(2):211-5.
151. Debrueres-Gris S, Lekieffre J, Werquin S, Kacet S, Jude B. Protein C deficiency and vascular thromboses. Apropos of 2 cases and a review of the literature. *Arch Mal Coeur Vaiss.* août 1989;82(8):1459-65.
152. Pescatore P, Horellou M, Conard J, Piffoux M, Van Dreden P, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Problems of oral anticoagulation in an adult with homozygous protein C deficiency and late onset of thrombosis. *Thromb Haemost.* avr 1993;69(4):311-5.
153. Warkentin T, Sikov W, Lilicrap D. Multicentric warfarin-induced skin necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 1999;62(1):44-8.
154. Srinivasan A, Rice L, Bartholomew J, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson J, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* janv 2004;164(1):66-70.
155. Moreau C, Lorient M, Siguret V. Les antagonistes de la vitamine K : de leur découverte à la pharmacogénétique. *Ann Biol Clin.* 2012;70(5):539-51.
156. Pautas E, Moreau C, Gouin-Thibault I, Golmard J-L, Mahé I, Legendre C, et al. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients. *Clin. Pharmacol. Ther.* janv 2010;87(1):57-64.

157. Hamberg A, Wadelius M, Lindh J, Dahl M, Padrini M, Deloukas P, et al. A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in CYP2C9, VKORC1, and age. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2010;87(6):727-34.
158. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes R, Hylek E. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* juin 2005;127(6):2049-56.
159. Deitcher S. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *Lancet.* janv 2002;359(9300):47-8.
160. Kellett H, Sawers J, Boulton F, Cholerton S, Park B, Toft A. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Q J Med.* janv 1986;58(225):43-51.
161. Chute J, Ryan C, Sladek G, Shakir K. Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism. *Endocr Pract.* mars 1997;3(2):77-9.
162. Self T, Reaves A, Oliphant C, Sands C. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin? A critical review of the literature. *Curr Med Res Opin.* nov 2006;22(1):2089-94.
163. Dreisbach A, Japa S, Gebrekal A, Mowry S, Lertora J, Kamath B, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2003;73(5):475-7.
164. Gitter M, Jaeger T, Petterson T, Gersh B, Silverstein M. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* août 1995;70(8):725-33.
165. Hylek EM, Heiman H, Skates S, Sheehan M, Singer D. Acetaminophen and Other Risk Factors for Excessive Warfarin Anticoagulation. *JAMA.* mars 1998;279(9):657-62.
166. Penning-van Beest F, Van Meegen E, Rosendaal F, Stricker B. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost.* août 2001;86(2):569-74.
167. Chatap G, Giraud K, Delay V, Cassereau C, Bastuji-Garin S, Vincent J, et al. Les facteurs de déséquilibre thérapeutique des antivitamines K et leurs conséquences hémorragiques en pratique gériatrique. *Thérapie.* sept 2008;63(5):393-401.
168. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012;
169. Kirchheiner J, Brockmüller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2005;77(1):1-16.

170. Higashi M, Veenstra D, Kondo L, Wittkowsky A. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. avr 2002;287(13):1690-8.
171. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 25 nov 2008;65(4):365-375.
172. Teichert M, Van Schaik R, Hofman A, Uitterlinden A, De Smet P, Stricker B, et al. Genotypes associated with reduced activity of VKORC1 and CYP2C9 and their modification of acenocoumarol anticoagulation during the initial treatment period. *Clin Pharmacol Ther*. avr 2009;85(4):379-86.
173. D'Andrea G. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 15 janv 2005;105(2):645-649.
174. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(22):2285-93.
175. Bodin L. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood*. 15 mars 2005;106(1):135-140.
176. Veenstra D, You J, Rieder M, Farin F, Wilkerson H, Blough D, et al. Association of Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenet Genomics*. oct 2005;15(10):68791.
177. Sconce EA. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 1 oct 2005;106(7):2329-2333.
178. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*. 11 janv 2008;111(8):4106-4112.
179. Perez-Andreu V, Roldan V, Anton AI, Garcia-Barbera N, Corral J, Vicente V, et al. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocoumarol therapy. *Blood*. 6 mars 2009;113(20):4977-4979.
180. Khan T, Wynne H, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol*. févr 2004;124(3):348-54.
181. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica*. oct 2002;87(10):1081-6.
182. Ernouf D. Alcohol-drug interactions. *Thérapie*. mai 1995;50(3):199-202.

183. O'Reilly RA. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy. *Arch. Intern. Med.* mars 1981;141(4):458-459.
184. Kuykendall JR. Possible Warfarin Failure Due to Interaction with Smokeless Tobacco. *Annals of Pharmacotherapy.* 27 févr 2004;38(4):595-597.
185. Van Dijk K, Plat A, Van Dijk A, Piersma-Wichers M, De Vries-Bots A, Slomp J, et al. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thromb Haemost.* janv 2004;91(1):95-101.
186. Lidell C, Svedberg L, Lindell P, Bandh S, Job B, Wallentin L. Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* mai 2003;89(5):842-6.
187. Thijssen H, Soute B, Vervoort L, Claessens J. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost.* oct 2004;92(4):797-802.
188. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Sollier CBD, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *haematologica.* 2006;91(12):1621-7.
189. Dumo P, Kielbasa L. Successful anticoagulation and continuation of tramadol therapy in the setting of a tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy.* nov 2006;26(11):1654-7.
190. Sabbe J, Sims P, Sims M. Tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy.* juill 1998;18(4):871-3.
191. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang Y-X, Hennessy S. Fibrate/Statin Initiation in Warfarin Users and Gastrointestinal Bleeding Risk. *The American Journal of Medicine.* févr 2010;123(2):151-157.
192. Douketis JD, Melo M, Bell CM, Mamdani MM. Does Statin Therapy Decrease the Risk for Bleeding in Patients Who Are Receiving Warfarin? *The American Journal of Medicine.* avr 2007;120(4):369.e9-369.e14.
193. Baillargeon J, Holmes H, Lin Y, Raji M, Sharma G, Kuo Y. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* févr 2012;125(2):183-9.
194. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. Warfarin–Antibiotic Interactions in Older Adults of an Outpatient Anticoagulation Clinic. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* oct 2012;10(6):35360.
195. Hochman R, Clark J, Rolla A, Thomas S, Kaladany A, D'Elia J. Bleeding in patients with infections. Are antibiotics helping or hurting? *Arch Intern Med.* août 1982;142(8):1440-2.

196. Bechtold H, Andrassy K, Jähnchen E, Koderisch J, Weilemann L, Sontag H, et al. Evidence for impaired hepatic vitamin K1 metabolism in patients treated with N-methyl-thiotetrazole cephalosporins. *Thromb Haemost.* juill 1984;51(3):358-61.
197. Cochran K, Cavallari L, Shapiro N, Bishop J. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. *Ther Drug Monit.* août 2011;33(4):433-8.
198. Duncan D, Saval K, McConnell H, Taylor D. Antidepressant interactions with warfarin. *Int Clin Psychopharmacol.* mars 1998;13(2):87-94.
199. Teles J, Fukuda E, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein.* mars 2012;10(1).
200. Teichert M, Van Noord C, Uitterlinden A, Hofman A, Buhre P, De Smet P, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol.* mai 2011;153(3):379-85.
201. Hata M, Hayasaka M, Seiza A, Nino T, Yoda M, Unosawa S, et al. Proton pump inhibitors may increase the risk of delayed bleeding complications after open heart surgery if used concomitantly with warfarin. *Thorac Cardiovasc Surg.* août 2008;56(5):274-7.
202. Cadiou G, Varin R, Levesque H, Grassi V, Benichou J, Tiret I, et al. Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation. A case-control study in unselected patients referred to an emergency department. *Thromb. Haemost.* oct 2008;100(4):685-692.
203. Duursema L, Müller FO, Schall R, Middle MV, Hundt HK, Groenewoud G, et al. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *British journal of clinical pharmacology.* 1995;39(6):700.
204. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Ther Drug Monit.* juin 2008;30(3):276-281.
205. Heimark L, Weinkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy A, Trager W, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther.* avr 1992;51(4):398-407.
206. Sanoski C, Bauman J. Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest.* janv 2002;121(1):19-23.
207. O'Reilly RA, Trager W, Rettie A, Goulart D. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther.* sept 1987;42(3):290-4.
208. WHO Expert Committee on Biological Standardization - thirty-third report [Internet]. Geneva; 1983. Report No.: 687. Disponible sur: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_687.pdf

209. Hylek E, Skates S, Sheehan M, Singer D. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* août 1996;335(8):540-6.
210. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1(8631):175-179.
211. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch. Intern. Med.* 1996;156(4):409-416.
212. Leger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H, Cambus JP. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thromb Vaiss.* 2003;15(6):288-90.
213. AFFSAPS. Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement [Internet]. 2004 [cité 10 juill 2012]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/20093/243855/version/2/file/enquete2003.pdf>
214. AFFSAPS. Les médicaments antivitamin K (AVK). Suivi Biologique du traitement par AVK. Etude 2000. Saint-Denis [Internet]. 2000. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/20094/243863/version/1/file/suivi-biologique-avk-2000.pdf>
215. AFFSAPS. Les médicaments antivitamin K (AVK). Suivi Biologique du traitement par AVK. Etude 2003. Saint-Denis [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/20095/243871/version/1/file/suivi-biologique-avk-03.pdf>
216. Baker W, Cios D, Sander S, Coleman C. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244-52.
217. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1 mars 1993;69(3):236-239.
218. Van der Meer F, Rosendaal F, Vandenbroucke J, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* juill 1993;153(13):1557-62.
219. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am. J. Med.* févr 2005;118(2):137-142.
220. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Archives of internal medicine.* 2004;164(18):2044.

221. Holm T, Lassen J, Husted S, Christensen P, Heickendorff L. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. oct 2002;252(4):322-31.
222. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. *The Lancet*. 1998;352(9139):1505-9.
223. Chatellier G, Colombet I, Degoulet P. An overview of the effect of computer-assisted management of anticoagulant therapy on the quality of anticoagulation. *International journal of medical informatics*. 1998;49(3):311-20.
224. Galloway MJ, Foggin JJ, Dixon S. Introduction of computer assisted control of oral anticoagulation in general practice. *Journal of clinical pathology*. 1995;48(12):1144-6.
225. Nochowitz B, Shapiro NL, Nutescu EA, Cavallari LH. Effect of a Warfarin Adherence Aid on Anticoagulation Control in an Inner-City Anticoagulation Clinic Population. *Annals of Pharmacotherapy*. 23 juin 2009;43(7):1165-1172.
226. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B, et al. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br. J. Haematol*. 2005;129(1):72-78.
227. Kim J, Kim G, Kim E, Park S, Chung N, Chu S. Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin. *J Cardiovasc Nurs*. nov 2011;26(6):466-74.
228. Orensky IA, Holdford DA. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy*. 2005;25(12):1801-1808.
229. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2007;118(1):54-61.
230. Landefeld C, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. août 1989;87(2):144-52.
231. Hughes M, Lip G. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. oct 2007;100(10):599-607.
232. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):952-956.
233. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8(4):744-749.

234. Lackie C. Warfarin therapy for atrial fibrillation in the elderly. *Ann Pharmacother.* févr 2002;36(2):200-4.
235. Diug B, Evans S, Lowthian J, Maxwell E, Dooley M, Street A, et al. The unrecognized psychosocial factors contributing to bleeding risk in warfarin therapy. *Stroke.* oct 2011;42(10):2866-71.
236. Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose. Recommandations du GEHT pour les variables pré-analytiques. *Sang Thrombose Vaisseaux* [Internet]. févr 1998; Disponible sur: http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Recommandations_GEHT_variable_s_preanalytiques_1998.pdf
237. Rose AJ, Ozonoff A, Grant RW, Henault LE, Hylek EM. Epidemiology of subtherapeutic anticoagulation in the United States. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2009;2(6):591-7.
238. Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M. Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb. Haemost.* 1998;80(1):203-204.
239. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, Van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ.* 22 mai 2007;176(11):1589-1594.
240. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann. Intern. Med.* sept 2001;135(6):393-400.
241. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(4):804-808.
242. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(1):63-69.
243. Kuykendall JR, Houle MD, Rhodes RS. Possible warfarin failure due to interaction with smokeless tobacco. *Ann Pharmacother.* 2004;38(4):595-7.
244. Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, Sloane RJ, Hajjar ER, Ruby CM, et al. Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Ann Pharmacother.* 2005;39(3):412-417.
245. SFGG. Enquête anti vitamine K le 21 juin 2011 : Pratiques et Usages en Gériatrie et Gérontologie [Internet]. 2011 [cité 1 oct 2012]. Disponible sur: <http://www.sfgg.fr/news/enquete-anti-vitamine-k-le-21-juin-2011-pratiques-et-usages-en-geriatrie-et-gerontologie-pugg.html#more-1413>
246. HAS. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [Internet]. 2009 [cité 14 nov 2012]. Disponible sur: <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf

247. Obreli-Neto PR, Nobili A, De Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, De Lyra Júnior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012;68(12):1667-1676.
248. Menzin J, White LA, Friedman M, Nichols C, Menzin J, Hoesche J, et al. Factors associated with failure to correct the international normalised ratio following fresh frozen plasma administration among patients treated for warfarin-related major bleeding. An analysis of electronic health records. *Thromb. Haemost.* 2012;107(4):662-672.
249. Sood MM, Rigatto C, Buetti J, Lang C, Miller L, Ponnampalam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(10):3162-3167.
250. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2008;25(1):61-66.
251. Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(1):57-70.
252. Khreizat HS, Whittaker P, Curtis KD, Turlo G, Garwood CL. The effect of cognitive impairment in the elderly on the initial and long-term stability of warfarin therapy. *Drugs Aging.* 2012;29(4):307-317.
253. Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(7):523-530.
254. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(4):912-921.
255. Van Walraven C, Austin PC, Oake N, Wells P, Mamdani M, Forster AJ. The effect of hospitalization on oral anticoagulation control: a population-based study. *Thromb. Res.* 2007;119(6):705-714.
256. Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6(10):1647-1654.
257. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest.* 2006;129(5):1155-1166.

258. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2003;15(3):213-216.
259. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans AffaiRs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(10):2182-2191.
260. AFFSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. 2012 p. 5.

ANNEXES

Annexe 1 : La Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

Cardiaque (cœur seulement)

Hypertension artérielle (la cotation est effectuée selon la sévérité, les organes touchés sont côtés séparément)

Vasculaire (sang, vaisseaux sanguins, moelle osseuse, rate, système lymphatique)

Respiratoire (poumons, bronches, trachée au-dessous du larynx)

ORL (yeux, nez, oreilles, gorge, larynx)

Tractus digestif supérieur (œsophage, duodénum, voies biliaires et pancréatiques, diabète exclu)

Tractus digestif inférieur (intestins)

Foie

Rein

Tractus urinaire et génital (uretères, vessie, urètre, prostate, gonades)

Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau)

Neurologiques (cerveau, moëlle épinière, sauf les démences)

Troubles psychiatriques et/ou du comportement (sont incluses les démences, la dépression, l'anxiété, l'agitation et les psychoses)

Chaque domaine est côté comme suit :

0 = absent : pas de trouble

1 = léger : n'affecte pas l'activité normale, le traitement peut ou ne pas être requis, excellent pronostic

2 = modéré : trouble n'affectant pas l'activité normale, le traitement est requis, bon pronostic

3 = sévère : trouble handicapant, le traitement est urgent, pronostic réservé

4 = extrêmement sévère : menace la vie du patient, le traitement est urgent ou n'existe pas, le pronostic est grave

Annexe 2 : L'index de Kaplan-Feinstein

Comorbidités	Score de sévérité
Hypertension artérielle	0 1 2 3
Maladie cardiaque	0 1 2 3
Maladie cérébrale ou psychique	0 1 2 3
Maladie respiratoire	0 1 2 3
Maladie rénale	0 1 2 3
Maladie hépatique	0 1 2 3
Maladie gastro-intestinale	0 1 2 3
Maladie vasculaire périphérique	0 1 2 3
Cancer	0 1 2 3
Incapacité locomotrice (quelle que soit la cause)	0 1 2 3
Alcoolisme	0 1 2 3
Connectivite	0 1 2 3
Chaque situation médicale est cotée comme suit :	
0 = absent : pas de trouble	
1 = atteinte légère	
2 = atteinte modérée	
3 = atteinte sévère	

Annexe 3 : L'index de comorbidité de Charlson (CCI)

Comorbidités	Pondération
Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Maladie vasculaire périphérique Accident vasculaire cérébral (sauf hémiplégie) Maladie pulmonaire chronique Connectivite Ulcères gastro-duodénaux Diabète (sauf complications) Maladie hépatique légère	1
Hémiplégie Maladie rénale modérée ou sévère Diabètes avec atteinte d'organe cible Tumeur Leucémie Lymphome	2
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur métastasée SIDA	6

Pondération de l'index de comorbidité de Charlson en fonction de l'âge

Classe d'âge	Pondération
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-89 ans	4
90-99 ans	5

Annexe 4 : L'index of coexistent diseases (ICED)

Diagnostic (a)		Incapacités physiques (b)	
Maladie cardiaque organique Maladie cardiaque ischémique Trouble du rythme ou de la conduction Insuffisance cardiaque congestive Hypertension artérielle Accident vasculaire cérébral Maladie vasculaire périphérique Diabète Problèmes respiratoires Cancer Maladie hépato-biliaire Maladie rénale Arthrose Maladie gastro-intestinale		Vasculaire périphérique Respiratoire Neurologique Statut mental Urinaire Fécal Alimentation Déplacements Transferts Vision Audition Langage	
Score maximal des maladies coexistantes	Score maximal du statut physique	Score ICED	
0	0	0	
0	1	0	
1	0	1	
2	0	1	
1	1	2	
2	1	2	
3 ou +	0 à 2	3	
0 à 4	2	4	
<p>(a) la sévérité de chaque maladie est définie ainsi : 0 = absence 1 = maladie asymptomatique ou légèrement symptomatique avec absence ou faible morbidité 2 = maladie légère à modérée symptomatique qui nécessite une intervention médicale 3 = maladie non contrôlée entraînant des manifestations modérées à sévères durant les soins 4 = maladie non contrôlée entraînant des manifestations sévères, nécessitant une intervention rapide avec un pronostic sévère</p> <p>(b) les incapacités physiques sont définies ainsi : 0 = pas d'incapacité 1 = incapacité légère à modérée 2 = incapacité sévère</p>			

**Annexe 5. Synthèse des indices de comorbidité d'après Harboun et
sescollaborateurs**

Indice de comorbidités	Niveaux de pondération de chaque domaine	Nombres de domaines considérés	Critères de jugement validés	Champ de validation	Personnes âgées de plus de 65 ans	Déments
<i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)(33)</i>	5 niveaux de 0 à 4	14 systèmes d'organes Total de 0 à 56 Recueil : jugement clinique du praticien	- Mortalité - Nombre de jours d'hospitalisation - Ré-hospitalisation - Nombre de médicaments - Examens de laboratoire anormaux - Incapacités fonctionnelles	- Chirurgie - Cancer chez les patients âgés - Personnes âgées institutionnalisées (CIRS-G) (37)	+	+
<i>Index de Kaplan-Feinstein(40)</i>	4 niveaux de 0 à 3	12 systèmes organiques ou situations médicales Total de 0 à 3 Recueil : informations cliniques	- Mortalité à 1 an	- Diabétiques - Cancer du poumon - Cancer de la prostate	+	
<i>Index de comorbidités de Charlson (CCI) (42)</i>	4 niveaux de pondération : 1, 2, 3 et 6	18 maladies Total de 0 à 30 Recueil : dossier médical, données administratives	- Mortalité à 1 an - Nombre de jours d'hospitalisation - Ré-hospitalisation à 30 jours et à 1 an	- Médecine interne - Oncologie (sein, poumon, ORL) - Hémodialysés - Cardiologie		+
<i>Index de comorbidités de Charlson (CCI) pondéré à l'âge (43)</i>	Pondération de 1 à 5 par décade à partir de 50 ans	Idem CCI avec les points attribués pour chaque décade	- Mortalité à 1 an	- Patients âgés hospitalisés	+	
<i>Index of coexistent diseases (ICED)(30)</i>	Score composite : - Pondération de la sévérité des maladies de 0 à 4 - Pondération des capacités physiques de 0 à 2	14 maladies et 12 conditions fonctionnelles Total de 0 à 4 Recueil : symptômes, signes et tests biologiques	- Mortalité - Statut fonctionnel après une chirurgie de la hanche	- Oncologie (sein, prostate) - Hémodialysés - Prothèse totale de hanche - Résection transurétérale de prostate - Colostomisés - Cardiologie (infarctus du myocarde, pontage coronarien)	+	

Annexe 6 : le score CHA₂DS₂-VASc

FACTEURS DE RISQUE		SCORE
C	Cardiac Heart Failure (insuffisance cardiaque congestive, dysfonction ventriculaire gauche)	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age > 75 years	2
D	Diabete metillus	1
S ₂	Stroke (AVC, AIT, embol périphérique)	2
V	Vascular disease (Infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique, plaque aortique)	1
A	Age 65-74 years	1
Sc	Sex female	1

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Taux d'AVC ajusté (%/an)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Annexe 7 : Score Outpatient Bleeding Risque Index

The Outpatient Bleeding Risk Index

1. What risk factors are present?
(check all that apply)
- Age ≥ 65 years
 - History of stroke
 - History of GIB
 - Recent MI, Hct < 30%
Cr > 1.5 mg/dl, or
Diabetes Mellitus

2. Sum the risk factors:



3. Classify your patient:

	Low Risk	Intermed Risk	High Risk
	↓	↓	↓
- in 3 Months	2%	5%	23%
- in 12 Months	3%	12%	48%

4. Estimated Risk for Major Bleeding*
- in 3 Months
 - in 12 Months

*based on 1 cohort of 556 patients

Annexe 8 : Score de Kuijer et collaborateurs

Création du score prédictif hémorragique		
Caractéristiques	Variable	Odds Ratio
Age > 60 ans	1	1,6
Age < 60 ans	0	1,6
Sexe H/F	0/1	1,3
Cancer : présent/ absent	1/0	2,2
Surface corporelle totale en < 2 m ²	1	2,4
Surface corporelle totale en > 2 m ²	0	2,4
Coumarine à demi-vie longue	1	1,3
Coumarine à demi-vie courte	0	1,3
<p>Le score de risque hémorragique = (1,6 x âge) + (1,3 x sexe) + (2,2 x cancer) + (2,4 x surface corporelle totale) + (1,3 x type de coumarine)</p> <p>Score simplifié = (1,6 x âge) + (1,3 x sexe) + (2,2 x cancer)</p> <p>Les patients sont ensuite classés en 3 catégories :</p>		
Score simplifié	Risque hémorragique	% hémorragie à 3 mois
0	Faible	4%
1 à 3 points	Moyen	8%
Plus de 3 points	Elevé	17%

Annexe 9 : Score HEMORR₂HAGES

H	Hepatic or renal disease	1 point
E	Ethanol abuse	1 point
M	Malignancy	1 point
O	Older (age > 75 years)	1 point
R	Reduced platelet count or function	1 point
R₂	Rebleeding risk	2 points
H	Hypertension (uncontrolled)	1 point
A	Anemia	1 point
G	Genetic factors (CYP 2C9 single-nucleotide polymorphism)	1 point
E	Excessive fall risk (including neuropsychiatric disease)	1 point
S	Stroke	1 point

HEMORR₂HAGES score*	n	No. of bleeds	Bleeds per 100 point-years warfarin (95% CI)
0	209	4	1.9 (0.6-4.4)
1	508	11	2.5 (1.3-4.3)
2	454	20	5.3 (3.4-8.1)
3	240	15	8.4 (4.9-13.6)
4	106	9	10.4 (5.1-18.9)
≥5	87	8	12.3 (5.8-23.1)
Any score	1604	67	4.9 (3.9-6.3)

Annexe 10 : Score HAS-BLED

H	Hypertension (<i>uncontrolled or > 160 mmHg systolic</i>)	1 point
A	Abnormal renal/liver function ¹ (<i>one point for presence of renal or liver impairment, maximum two points</i>)	1 or 2 points
S	Stroke (<i>previous history, particularly lacunar</i>)	1 point
B	Bleeding history and predisposition (<i>anemia</i>)	1 point
L	Labile INR(<i>< 60% time in therapeutic range</i>)	1 point
E	Elderly (<i>> 65 years</i>)	1 point
D	Drug/alcohol concomitantly (<i>antiplatelet agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; one point for drugs plus one point for alcohol excess, maximum two points</i>)	1 or 2 points

¹ abnormal renal function : dialyse chronique, transplantation rénale ou créatinine sérique > 200 µmol/l; abnormal liver function : hépatopathie chronique ou marqueurs biologiques de dysfonction hépatique.

Score HAS-BLED	Hémorragies pour 100 patients par an
0	1,13
1	1,02
2	1,85
3	3,74
4	8,70
5	12,5
6	0
7	-
8	-
9	-

Annexe 11 : Questionnaires de recueil des données de l'enquête PUGG

Fiche Investigateur

Date : _/_/_

Nom de l'investigateur : _____

Nom du centre : _____

Nombre de patients de plus de 80 ans dont l'investigateur est responsable dans la structure :

Court séjour =

SSR =

USLD =

EHPAD =

Nombre de patients inclus (patients de > 80 ans sous AVK le 21 juin ou ayant reçu un AVK dans les 7 jours précédents) en :

Court séjour =

SSR =

USLD =

EHPAD =

Fichepatient

Nom de l'investigateur : _____

N° du patient (numéroter les patients dans l'ordre de renseignement des fiches) : _____

Critères d'inclusion (au moins une réponse oui doit être cochée)

- Patient sous AVK le 21 juin 2011 : oui non
- ou
- Patient sans AVK le 21 juin 2011 mais ayant reçu des AVK dans les 7 jours précédents : oui non

Type d'hébergement (cocher une proposition) :

Court séjour SSR USLD EHPAD

Age du patient (ans) : _____ **Sexe :** Homme Femme **Poids (kg) :** _____

Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$) : _____ ou **mg/l :** _____

Nom de l'antivitamine K (DCI) : _____

Posologie : comprimé(s)/j : _____ ou mg/j : _____

Date d'initiation de l'AVK (cochez une proposition ci-dessous) :

< 8 j 8j à 1 mois < 3 mois > 12 mois ne sait pas

Motif de la prescription de l'AVK :

Fibrillation atriale Maladie veineuse thromboembolique valve cardiaque

Autres (précisez) : _____

La patient dispose-t-il d'un carnet de suivi des AVK : oui non

Rythme des contrôles d'INR (complétez et rayez lers propositions inutiles) :

Tous les _____ jour – semaines – mois

Derniers dosages d'INR réalisés :

Date du dernier INR : _____ Date de l'avant-dernier INR : _____

Valeur du dernier INR : _____ Valeur de l'avant-dernier INR : _____

Y a-t-il eu un INR > 4,5 pendant l'hospitalisation/hébergement ? oui non

Y a-t-il eu une hémorragie grave pendant l'hospitalisation/hébergement ? oui non

Nombre total de médicaments : _____

Traitement associé	oui	non		oui	non
Aspirine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antimycotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clopidogrel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antibiotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IPP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Statine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracétamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antidépresseur (IRS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AINS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Comorbidités (score de Charlson) :

	oui	non		oui	non
Infarctus du myocarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diabète non compliqué (pas d'atteinte d'organe cible)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diabète compliqué (atteinte d'organe cible)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artériopathie périphérique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuffisance rénale modérée/ sévère (créatinine > 20 mg/l ou 117 µmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AIT/AVC sans déficit ou déficit léger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Connectivites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AVC avec hémiplégié séquellaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tumeur sans métastases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Maladie pulmonaire chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leucémie aiguë ou chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Maladie ulcéreuse gastro-duodénale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lymphome ou myélome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			Cancer métastaté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hépathopathie légère (sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SIDA déclaré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			Dépression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hépatopathie modérée à sévère (cirrhose, varice oesophagiennes, hypertension portale)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antécédent de 2 chutes ou plus dans l'année	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 12 : Caractéristiques générales de la population de l'étude

Caractéristiques

Age, moyen \pm écart-type	86,93 \pm 4,77
Sexe féminin, n (%)	1489 (68,80%)
Hémorragie pendant l'hospitalisation, n (%)	52 (2,40%)
Structure sanitaire d'accueil	
Hospitalisation (CSG et SSR), n (%)	762 (35,21%)
Institution (EHPAD et USLD), n (%)	1398 (64,60%)
Nombre de médicaments, moyen \pm écart type	8,82 \pm 3,06
Traitements associés	
Antimycotiques, n (%)	76 (3,51%)
Antibiotiques, n (%)	182 (8,41%)
Paracétamol, n (%)	1199 (55,41%)
IPP, n (%)	938 (43,34%)
IRS, n (%)	665 (30,73%)
Statine, n (%)	461 (21,30%)
Comorbidités associées	
Démence, n (%)	1116 (51,57%)
Charlson supérieur ou égal à 3, n (%)	1161 (53,65%)
Plus de 2 chutes dans l'année, n (%)	536 (24,77%)
Insuffisance rénale (DFG)	
Cl créat > 60 ml/min, n (%)	512 (23,66%)
30 < cl créat < 60 ml/min, n (%)	1120 (51,75%)
Cl créat < 30 ml/min, n (%)	562 (25,97%)
Ancienneté du traitement par AVK	
\geq 12 mois, n (%)	1612 (74,49%)
De 1 à 12 mois, n (%)	262 (12,11%)
\leq 1 mois, n (%)	89 (4,11%)
Molécule AVK	
Fluindione, n (%)	1408 (65,06%)
Coumadine, n (%)	669 (30,91%)
Acénocoumarol, n (%)	80 (3,70%)

INR : international normalized ratio ; CSG : court séjour gériatrique ; SSR : soins de suite et

de réadaptation ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante ;
USLD : unité de soins longue durée ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; IRS :
inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; cl créat :
clairance de la créatinine ; AVK : antivitamine K

Annexe 13. Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la stabilité de l'INR (n = 2164)

Caractéristiques	Stabilité de l'INR		p-valeur*
	oui (n = 1677)	non (n = 487)	
Age (années), moyen ± écart type	83,6± 8,2	87,1 ± 5,1	p = 0,370
Sexe féminin, n (%)	1158 (69,4)	331 (68)	p = 0,655
Hémorragie pendant l'hospitalisation, n (%)	33 (2)	19 (4)	p = 0,018
Structure d'accueil			
Institution (EHPAD et USLD), n (%)	1130 (67,4)	268 (55,4)	p < 0,001
Hospitalisation aiguë (CSG et SSR), n (%)	546 (32,6)	216 (44,6)	p < 0,001
Nombre de médicaments, moyen± écart type	8,8 (3,0)	8,8 (3,0)	p = 0,699
Traitement associés			
Antimycotiques, n (%)	51 (3)	25 (5,2)	p = 0,035
Antibiotiques, n (%)	131 (7,8)	51 (10,5)	p = 0,064
Paracétamol, n (%)	984 (58,8)	215 (44,6)	p = 0,875
IPP, n (%)	655 (39,3)	283 (58,4)	p = 0,040
IRS, n (%)	544 (32,5)	121 (25,1)	p = 0,002
Statine, n (%)	364 (21,8)	97 (20,1)	p = 0,450
Comorbidités associées			
Démence, n (%)	869 (51,8)	247 (50,7)	p = 0,757
Charlson supérieur ou égal à 3, n (%)	882 (56)	279 (60,1)	p = 0,122
Plus de 2 chutes dans l'année, n (%)	398 (23,9)	138 (28,8)	p = 0,031
Insuffisance rénale (DFG)			
Cl créat > 60 ml/min, n (%)	401 (23,9)	111 (22,8)	p = 0,628
30 ≤ cl créat ≤ 60 ml/min, n (%)	881 (52,5)	239 (49,1)	p = 0,181
Cl créat ≤ 30 ml/min, n (%)	420 (25)	142 (29,2)	p = 0,069
Ancienneté du traitement par AVK			
≥ 12 mois, n (%)	1277 (76,9)	335 (69,4)	p = 0,001
De 1 à 12 mois, n (%)	194 (11,7)	68 (14,1)	p = 0,156
≤ 1 mois, n (%)	60 (3,6)	29 (6)	p = 0,027

Molécule AVK

Fluindione, n (%)	1098 (65,7)	310 (63,8)	p = 0,449
Coumadine, n (%)	510 (30,5%)	159 (32,7)	p = 0,373
Acenocoumarol, n (%)	63 (3,8)	17 (3,5)	p = 0,892

* basé sur les tests statistiques de Chi² ou un test-t avec un p significatif < 0,05

INR : international normalized ratio ; CSG : court séjour gériatrique ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante ; USLD : unité de soins longue durée ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; cl créat : clairance de la créatinine ; AVK : antivitamine K

Annexe 14. Régression logistique uni et multivariée montrant l'association entre la instabilité de l'INR et l'indice de Charlson supérieur ou égal à 3, ajustée aux caractéristiques des patients (n =2164).

Caractéristiques	Modèle univarié			Modèle multivarié*			Modèle multivarié**		
	OR	IC 95%	p-valeur	OR	IC 95%	p-valeur	OR	IC 95%	p-valeur
Age	0,990	[0,97 ; 1,01]	p = 0,370	0,984	[0,96 ; 1,01]	p = 0,187	0,985	[0,96 ; 1,01]	p = 0,208
Sexe féminin	1,054	[0,85 ; 1,31]	p = 0,655	0,971	[0,76 ; 1,23]	p = 0,808	-	-	-
Hémorragie pendant l'hospitalisation	0,494	[0,28 ; 0,88]	p = 0,018	0,437	[0,24 ; 0,81]	p = 0,009	0,430	[0,23 ; 0,79]	p = 0,07
Structure d'accueil									
Institutionnalisation (EHPAD et USLD)	1,668	[1,36 ; 2,05]	p < 0,001	Ref-†	-	-	Ref-†	-	-
Hospitalisation aiguë (CSG et SSR)	0,600	[0,49 ; 0,74]	p < 0,001	0,668	[0,52 ; 0,85]	p = 0,001	0,618	[0,41 ; 0,78]	p < 0,001
Nombre de médicaments	0,993	[0,96 ; 1,03]	p = 0,699	-	-	-	-	-	-
Traitement associés									
Antimycotiques	0,578	[0,35 ; 0,94]	p = 0,035	0,675	[0,40 ; 1,15]	p = 0,149	0,662	[0,40 ; 1,13]	p = 0,127
Antibiotiques	0,722	[0,51 ; 1,02]	p = 0,064	0,853	[0,58 ; 1,25]	p = 0,413	-	-	-
Paracétamol	1,019	[0,83 ; 1,25]	p = 0,875	-	-	-	-	-	-
IPP	0,804	[0,66 ; 0,99]	p = 0,040	0,924	[0,74 ; 1,16]	p = 0,489	-	-	-
IRS	1,438	[1,14 ; 1,81]	p = 0,002	1,420	[1,11 ; 1,82]	p = 0,006	1,410	[1,10 ; 1,81]	p = 0,007
Statine	1,105	[0,86 ; 1,42]	p = 0,450	-	-	-	-	-	-

Comorbidités associées									
Démence	1,034	[0,84 ; 1,27]	p = 0,757	-	-	-	-	-	-
Charlson supérieur ou égal à 3	0,844	[0,68 ; 1,04]	p = 0,122	0,795	[0,63 ; 0,99]	p = 0,049	0,799	[0,63 ; 0,69]	p = 0,037
Plus de 2 chutes dans l'année	0,776	[0,62 ; 0,98]	p = 0,031	0,789	[0,61 ; 1,01]	p = 0,062	0,796	[0,62 ; 1,02]	p = 0,073
Insuffisance rénale (DFG)									
Cl créat > 60 ml/min	1,065	[0,84 ; 1,35]	p = 0,628	Ref†	-	-	Ref†	-	-
30 ≤ cl créat ≤ 60 ml/min	1,148	[0,94 ; 1,41]	p = 0,181	1,363	[0,50 ; 3,73]	p = 0,546	1,91	[0,96 ; 1,48]	p = 0,117
Cl créat ≤ 30 ml/min	0,812	[0,65 ; 1,02]	p = 0,069	1,164	[0,41 ; 3,30]	p = 0,776	-	-	-
Ancienneté du traitement par AVK									
≥ 12 mois	1,469	[1,17 ; 1,84]	p = 0,001	Ref†	-	-	Ref†	-	-
De 1 à 12 mois	0,807	[0,60 ; 1,09]	p = 0,156	-	-	-	-	-	-
≤ 1 mois	0,587	[0,37 ; 0,93]	p = 0,027	0,692	[0,41 ; 1,16]	p = 0,160	-	-	-
Molécule AVK									
Fluindione	1,088	[0,88 ; 1,34]	p = 0,449	-	-	-	-	-	-
Coumadine	0,903	[0,73 ; 1,12]	p = 0,373	-	-	-	-	-	-
Acenocoumarol	1,081	[0,63 ; 1,87]	p = 0,892	-	-	-	-	-	-

* : basé sur le modèle de régression logistique classique, avec un p significatif < 0,05 ; les p et OR significatifs sont indiqués en gras.

** : basé sur un modèle ascendant pas à pas, avec un p significatif < 0,05 ; les p et OR significatifs sont indiqués en gras.

† : score = 1 utilisé comme référence

OR : Odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance ; INR : international normalized ratio ; CSG : court séjour gériatrique ; SSR : soins de suite et de réadaptation ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante ; USLD : unité de soins longue durée ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; cl créat : clairance de la créatinine ; AVK : antivitamine K

NOM : ROUAUD

PRENOM : AGNES

**FACTEURS ASSOCIES A L'INSTABILITE DE L'INR DANS LA
PREVENTION THROMBOEMBOLIQUE PAR AVK DANS LA
FIBRILLATION ATRIALE DU SUJET AGE :
PLACE DES COMORBIDITES**

La prévention thromboembolique efficace par un traitement antivitamine K, pour une fibrillation atriale, passe par le maintien de l'INR (International Normalized Ratio) dans un intervalle thérapeutique. Mais ce maintien est soumis à des variations inter- et intra-individuelles : facteurs génétiques, alimentaires, interactions médicamenteuses, mais aussi des processus pathologiques. Une des caractéristiques du sujet âgé est la coexistence de plusieurs pathologies ou comorbidités.

Notre étude cherchait à déterminer si les comorbidités, évaluées par l'index de Charlson, étaient associées à une instabilité de l'INR, chez des patients de plus de 80 ans traités par AVK pour une fibrillation atriale.

Un score de Charlson supérieur ou égal à 3 apparaît comme un facteur indépendant favorisant l'instabilité de l'INR. Nous avons également mis en évidence un risque augmenté d'instabilité de l'INR chez les patients hospitalisés ou ayant eu une hémorragie grave sous AVK et une diminution de ce risque sous inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Le repérage des ces patients à risque d'instabilité de l'INR permet aux cliniciens une plus grande vigilance et un meilleur repérage des patients pour lesquels l'instauration d'un traitement par antivitamine K n'apparaît pas la meilleure stratégie thérapeutique.

MOTS-CLEFS : ANTIVITAMINE K, COMORBIDITES, FIBRILLATION ATRIALE