

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

NOM : HERREROS-HERZ Prénom : Mélanie

Née le 9 mai 1978 à Paris 17°

Présentée et soutenue publiquement le : 23 septembre 2009

Prévalence des patients sous antivitamines K en médecine générale et modalités et type de prise en charge.

Président : Pr. Ludovic DROUET

Directeur : Pr. Dominique HUAS

RESIDENT en Médecine générale

Remerciements

Au professeur Ludovic Drouet, pour avoir accepté de présider ce jury, et de m'avoir consacré de votre précieux temps pour valoriser ce travail.

Au Professeur Dominique Huas, pour avoir accepté de me guider dans l'élaboration de ce travail.

A tous les médecins qui ont accepté de participer à mon étude, pour le temps qu'ils m'ont consacré.

Aux membres du jury de cette thèse.

Au Docteur caroline Huas, pour son aide statistique.

A mes maîtres de stage, le Professeur Dominique Huas et le Docteur Pierre Rabany, vous m'avez ouvert les portes de la médecine générale et transmis votre passion.
Merci.

Au Docteur Emmanuelle Becel et rafika du cabinet de médecine générale de Nanterre.

A tous mes anciens et futurs patients, je ferais de mon mieux pour vous soigner.

Remerciements

A mon mari, Nicolas, merci d'être près de moi. Tu es mon soutien. Ces quelques mots ne suffisent pas à exprimer ma gratitude et mon amour pour toi.

A mes deux soleils, charlotte et Baptiste.

A mes parents, à qui je dois tout ce que je suis. Pour m'avoir soutenue depuis toujours. Je vous aime.

A ma tendre sœur Delphine, que j'aime.

A maxime.

A toute ma famille, mes grands parents, oncles et tantes, mes cousins, Valentine, Clément, Violaine et Raphaël.

A toute ma belle famille, mes beaux parents, clémentine, Steven et Benjamin.

A ma cops Delphine, mon binôme, je t'adore.

A mes amies, Marianne, Agnès, Nathanaëlle et Marie Jo.

A mes futures associées, Béatrice, Cécile et sophie. J'ai hâte de travailler avec vous !

A ma consoeur et amie de fac Sarah.

Table des matières

INTRODUCTION.....	5
METHODE.....	8
I. Nombre de patients à inclure :.....	8
II. Nombre de médecins investigateurs nécessaires et durée de l'étude	8
III. Matériel :.....	9
IV. Recueil des résultats:.....	10
RESULTATS.....	11
I. Les médecins recrutés :.....	11
II. Nombre de patients rencontrés :.....	12
III. Prévalence des patients sous AVK :.....	12
IV. Modalités de suivi et type de prise en charge :.....	14
1. Âge des patients sous anti vitamines K (AVK) :.....	14
2. Motifs de consultation des patients sous AVK:.....	14
3. L'anticoagulant :.....	15
4. Indication du traitement anticoagulant :.....	16
5. Initiateur du traitement anticoagulant :.....	17
6. Adaptation du traitement :.....	17
7. Transmission des résultats de l'INR :.....	18
8. Résultat du dernier INR :.....	18
9. Périodicité de l'INR :.....	18
10. Date du prochain INR par rapport à la consultation:.....	19
11. Mode de communication pour adaptation de l'INR :.....	19
DISCUSSION.....	21
I. Données démographiques des médecins :.....	21
II. La prévalence des patients sous AVK en médecine générale :.....	21
III. Modalités et type de prise en charge proposés par les médecins :.....	23
1. Type d'anticoagulant :.....	23
2. Age des patients :.....	24
3. Indications du traitement anticoagulant :.....	24
4. Durée du traitement :.....	27
5. Mode de suivi des patients :.....	29
6. Efficacité de l'anticoagulation :.....	29
a) Fiabilité de l'INR : (18).....	30
b) Résultat du dernier INR :.....	32
7. Mode de communication des INR :.....	34
8. Fréquence de l'INR :.....	35
9. Education des patients sous AVK.....	36
10. Aides.....	37
a) Les logiciels d'aide à la prescription :.....	37
b) Les « cliniques d'anticoagulants » : CAC (26,27).....	38
c) L'autosurveillance.....	40
CONCLUSION.....	43
ANNEXES.....	45
I. Lettre explicative pour les médecins :.....	45
II. Tableau et questionnaire de l'étude.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	49

INTRODUCTION

Depuis les années 50, le traitement anticoagulant au long cours par voie orale de référence est le traitement par antivitamines K (AVK). En 1999, en France, le nombre de patients bénéficiant d'un traitement par AVK était estimé à 600 000, soit 1% de la population (1). Plus de deux tiers des indications viennent des troubles du rythme cardiaque et des valvulopathies, et moins de 20% des pathologies thromboemboliques veineuses. La prévalence des patients anticoagulés augmente régulièrement par la conjonction :

- de l'augmentation des indications, renforcée des recommandations préconisant leur usage,
- d'une augmentation du nombre de patients à traiter en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des indications avec l'âge. L'âge n'est pas en lui-même un facteur de restriction aux traitements par AVK (10% des sujets de plus de 80 ans ont une fibrillation auriculaire et la fibrillation auriculaire représente 80 % des indications des AVK) (2)

Du fait de leur traitement par AVK, les patients sont essentiellement exposés à deux risques : les accidents thromboemboliques ou hémorragiques. Les accidents sous traitement par AVK sont dominés par les accidents hémorragiques. Les AVK sont les premiers médicaments en cause dans les hospitalisations pour accidents iatrogènes en France. En 1998, lors d'une étude menée par les centres régionaux de pharmacovigilance (3), le nombre de patients sous AVK hospitalisés pour une

hémorragie a été estimée à plus de 17 000 par an. Ceci serait la cause de 4 à 5 000 décès par an. Le coût estimé serait de 305 millions d'Euros.

La survenue des manifestations hémorragiques et thrombotiques est directement liée (mais pas exclusivement) à la qualité de l'équilibre thérapeutique de l'anticoagulation. Le profil du patient, les interactions médicamenteuses, les maladies intercurrentes sont des causes d'instabilité de cet équilibre.

Devant ce constat, le bon usage des AVK fait l'objet de nombreuses campagnes d'action, en France. L'AFSSAPS en 2000 et 2003 a lancé une campagne d'information auprès des professionnels de santé qui interviennent dans la gestion du traitement (à savoir les médecins généralistes, les biologistes, les cardiologues et les pharmaciens) avec l'édition d'une fiche de transparence sur le bon usage des antivitamines K.

Un accord de soins a été établi en 2003 entre ces professionnels de santé et l'Assurance Maladie afin d'améliorer le suivi biologique des patients.

Les campagnes de l'AFSSAPS ont concerné en priorité les médecins généralistes, premiers prescripteurs d'AVK (73,6% des ordonnances). Ils surveillent plus de 90% des traitements par AVK. Les résultats de l'enquête 2003 de l'AFSSAPS montrent que ces campagnes ont eu un faible impact auprès des médecins généralistes.

Pour la plupart des généralistes, le traitement par AVK s'inscrit le plus souvent dans un éventail de médicaments chez des patients polyopathologiques. Une consultation seule est rarement dédiée à l'adaptation du traitement à partir des résultats de l'INR, et à l'évaluation de l'éducation des patients sur leur traitement par AVK. Pourtant comme nous l'avons dit précédemment, le nombre de patients sous AVK va augmenter dans les prochaines années. Les médecins généralistes sont

donc les premiers concernés dans l'amélioration du suivi de ces patients puisqu'ils surveillent 90% de ces traitements. Il est nécessaire de les sensibiliser plus.

Pour bien comprendre l'enjeu (en terme de risque pris) d'un acte fréquent et banal quelque fois réalisé entre deux portes par les médecins généralistes, l'objectif premier de notre travail de thèse a donc été de mesurer la prévalence des patients sous AVK dans une patientèle de médecine générale, et l'objectif secondaire de préciser les modalités de prise en charge et de suivi proposées par les médecins investigateurs.

METHODE

I. Nombre de patients à inclure :

Au vu des estimations de prévalence de la littérature en particulier des différentes données disponibles de l'AFSSAPS et de la CNAM (1), nous avons postulé que la prévalence des patients adultes sous AVK rencontrés en médecine générale était de 1%. Nous avons aussi estimé que le nombre moyen de patients vus par un médecin généraliste en une semaine était d'environ 100, dont 80% d'adulte de plus de 18 ans. Un médecin généraliste rencontrerait donc en moyenne 0.8 patients sous AVK par semaine.

Pour obtenir un résultat de prévalence des patients adultes sous anticoagulants : - avec une précision de 0.5% il fallait inclure 7447 patients, - avec une précision de 0,25%, il fallait inclure 27935 patients

Dans le cadre de la médecine générale et de la sensibilisation des médecins généralistes à la réalité de leur pratique une précision de $\pm 0,5\%$ était satisfaisante.

II. Nombre de médecins investigateurs nécessaires et durée de l'étude

Pour 80 patients adultes par semaine et 7800 patients à inclure, il fallait 97 semaines de recueil. Il était possible de demander aux investigateurs de recueillir les données pendant 2 semaines, soit 48 investigateurs. En moyenne, ils pouvaient repérer environ 2 patients sous AVK chacun.

Nous avons choisi de solliciter des médecins sensibilisés à l'anticoagulation, car ils avaient plus de chance d'accepter de participer à l'étude, même si on risquait le biais qu'ils surveillent plus et mieux leurs patients sous anticoagulants.

Nous avons donc sollicités par téléphone tous les médecins généralistes présents sur les listes des séminaires de FMC (Formations médicales continues) sur l'anticoagulation du réseau Paris Nord de 2006, et tous les maîtres de stage issus des départements facultaires de médecine générale de Bichat. Les médecins sollicités exerçaient tous en région parisienne et la typologie de leur clientèle n'est pas différente de celle des médecins de leur région.

Les médecins investigateurs étaient les médecins qui avaient accepté par téléphone de participer à l'étude.

L'étude s'est déroulée d'avril à septembre 2006 auprès de 42 Médecins généralistes exerçant en région parisienne. Chaque médecin décidait du moment où il débutait l'étude.

III. Matériel :

Un courrier a été envoyé par voie postale à chaque investigateur. Elle comprenait une enveloppe avec mon nom et adresse pour le retour des résultats, une lettre explicative (cf. Annexe 1), et un dossier sur lequel était agrafé :

- Un Tableau (cf. annexe 2) : pour comptabiliser :
 - le nombre total de patients vus en visite et en consultation.
 - parmi eux, le nombre de patients anticoagulés per os vus dans la journée travaillée.

- à comptabiliser le nombre d'appels téléphoniques dédiés à l'anticoagulation (équilibre...)

A l'intérieur du dossier se trouvaient plusieurs

- Questionnaires (cf. annexe 2)

Chaque questionnaire était constitué d'une feuille recto comprenant des questions à choix fermés. Les médecins devaient les remplir pour chaque patient anticoagulé rencontré en visite à domicile ou en consultation. Ils précisaient le type de prise en charge et de suivi de l'anticoagulation, et si le médecin rencontrait des difficultés sur l'équilibration de l'anticoagulation de ce patient.

Les courriers ont été envoyés le 2 Avril 2006.

A chaque médecin était attribué un numéro reporté sur l'enveloppe et le dossier. A la réception des réponses, les enveloppes et les dossiers ont été dissociés. Les enveloppes numérotées ont permis d'identifier les répondants, qui ont été rayés de la liste des médecins sollicités. Les médecins restants sur la liste, les non répondants, ont été relancés plusieurs fois jusqu'en septembre 2006. Plusieurs médecins ont quittés l'étude par faute de temps pour la réaliser.

Fin septembre 2006 les dernières chemises ont été retournées.

IV. Recueil des résultats:

Les tableaux et questionnaires ont été numérotés par médecins et séparés. Toutes les données ont été saisies sur tableurs Excel. L'analyse statistique a consisté en une description des variables et un croisement des variables deux à deux.

RESULTATS

I. Les médecins recrutés :

52 médecins ont été contactés par téléphone, 42 ont accepté de participer à l'étude. Parmi les médecins qui ont accepté de participer à l'étude, 30 étaient des maîtres de stage issus du département de médecine générale de la faculté de médecine de Bichat et 12 des médecins avaient participé à un séminaire des Formations médicales continues (FMC) du réseau paris Nord sur l'anticoagulation.

14 médecins ont accepté de participer mais non jamais commencé l'étude par manque de temps.

28 dossiers ont été reçus. 27 étaient correctement remplis et un rempli de façon approximative donc non exploitable. Soit un taux de réponse de 64% (27/42).

Parmi les médecins répondants, il y avait 10 femmes et 17 hommes. 17 étaient installés dans un cabinet de groupe et 10 étaient installés seuls. L'âge des médecins répondants varie de 31 à 64 ans avec une moyenne à 51 ans.

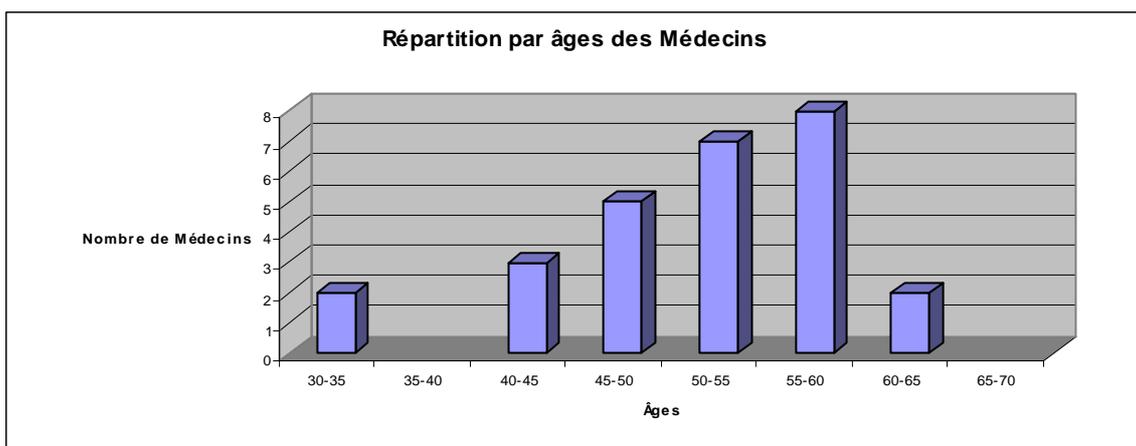


Figure 1 : Répartition par âges des médecins répondants (n=27).

II. Nombre de patients rencontrés :

6843 patients ont été vus en consultation et 604 en visite. Au total, 7447 patients ont été inclus.

III. Prévalence des patients sous AVK :

- Le nombre de patients sous anticoagulants était de 173.
- Dans une patientèle de médecine générale, la prévalence des patients sous AVK était de 2,32 (173/7447).

	Consultations	Visites	Nombre total de patients	Patients sous AVK	Prévalence
Médecin 1	300	30	330	7	2,12
Médecin 2	320	7	327	11	3,36
Médecin 3	149	10	159	6	3,77
Médecin 4	220	17	237	9	3,8
Médecin 5	296	15	311	9	2,89
Médecin 6	251	47	298	9	3,02
Médecin 7	315	14	329	7	2,13
Médecin 8	128	5	133	2	1,5
Médecin 9	304	11	315	5	1,59
Médecin 10	282	18	300	6	2
Médecin 11	160	21	181	1	0,55
Médecin 12	304	9	313	4	1,28
Médecin 13	281	24	305	7	2,3
Médecin 14	295	25	320	9	2,81
Médecin 15	86	0	86	1	1,16
Médecin 16	255	35	290	5	1,72
Médecin 17	173	19	192	3	1,56
Médecin 18	302	27	329	6	1,82
Médecin 19	352	95	447	14	3,13
Médecin 20	153	10	163	3	1,84
Médecin 21	317	15	332	4	1,2
Médecin 22	207	28	235	7	2,98
Médecin 23	369	26	395	6	1,52
Médecin 24	245	30	275	11	4
Médecin 25	271	37	308	10	3,25
Médecin 26	226	28	254	4	1,57
Médecin 27	282	1	283	7	2,47
Total	6843	604	7447	173	2,32

Figure 2 : Tableau de prévalence de patients sous AVK par médecin

.Le nombre de patients sous AVK inclus par médecin variait de 1 à 14, avec une moyenne de 6,41 sur 14 jours travaillés soit 3,2 patients sous AVK par semaine.

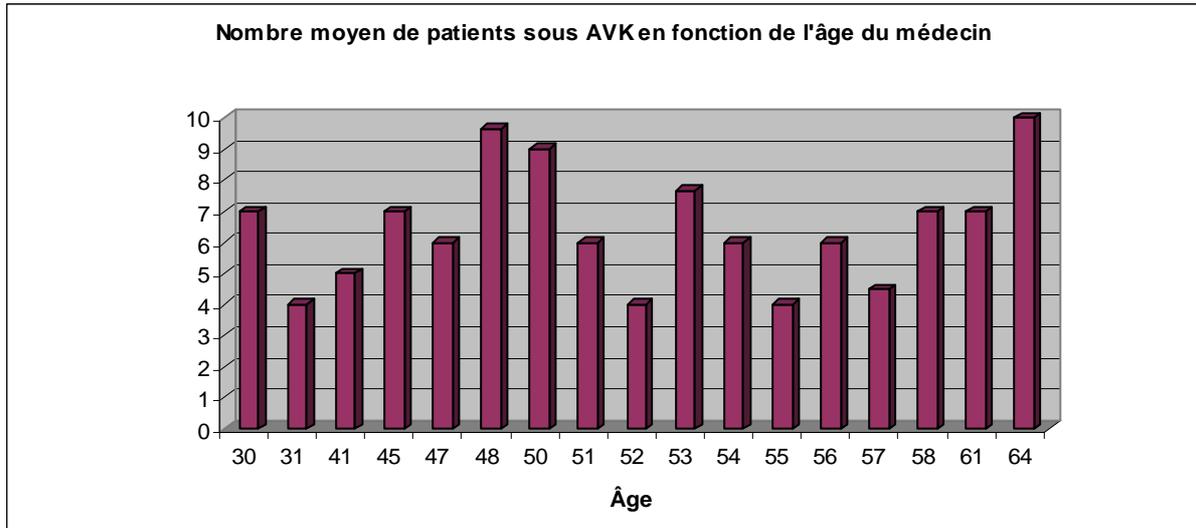


Figure 3 : répartition des patients sous AVK en fonction de l'âge des médecins.

- **Nombre d'appels téléphoniques émis et reçus par patients sous AVK par jour pour chaque médecin:**

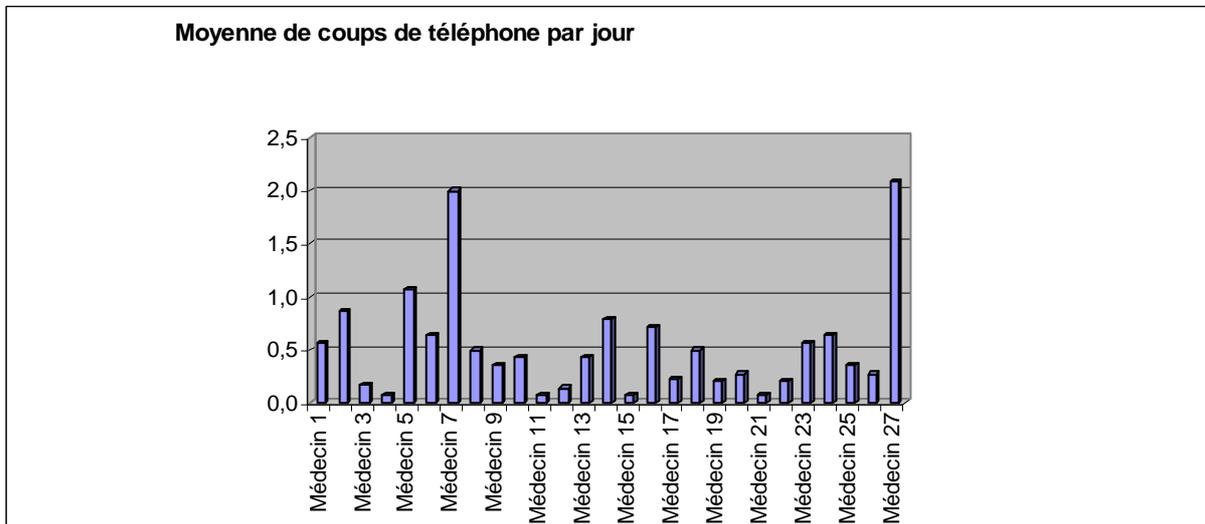


Figure 4 : Moyenne du nombre d'appels téléphoniques émis et reçus par patient sous AVK pour chaque médecin par jour.

Le nombre d'appels téléphoniques variait de 1 à 28 sur les 14 jours de recueil de données. La moyenne quotidienne par médecin généraliste était de 0.5.

IV. Modalités de suivi et type de prise en charge :

1. Âge des patients sous anti vitamines K (AVK) :

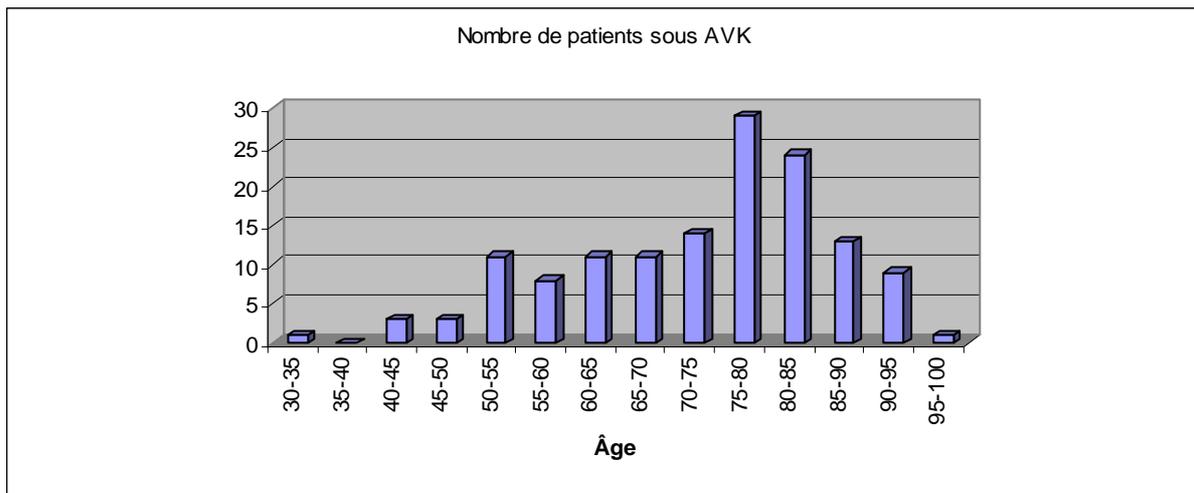


Figure 5 : Répartition des patients sous AVK en fonction de l'âge.

L'âge des patients sous AVK inclus variait de 32 ans à 95 ans, avec une moyenne de 72,5 ans.

Il existait une augmentation du nombre des patients de plus de 70 ans.

Pour 134 des 138 patients sous AVK inclus soit 97%, le médecin généraliste suivait l'INR. Ils étaient vus en consultation à 73% (101/138) et en visite à 27% (37/138)

2. Motifs de consultation des patients sous AVK:

Les motifs de consultation retenus étaient soit une consultation dédiée à l'anticoagulation, soit à un motif cardiovasculaire ou autre.

L'anticoagulation représentait le seul motif de consultation dans 27% des consultations.

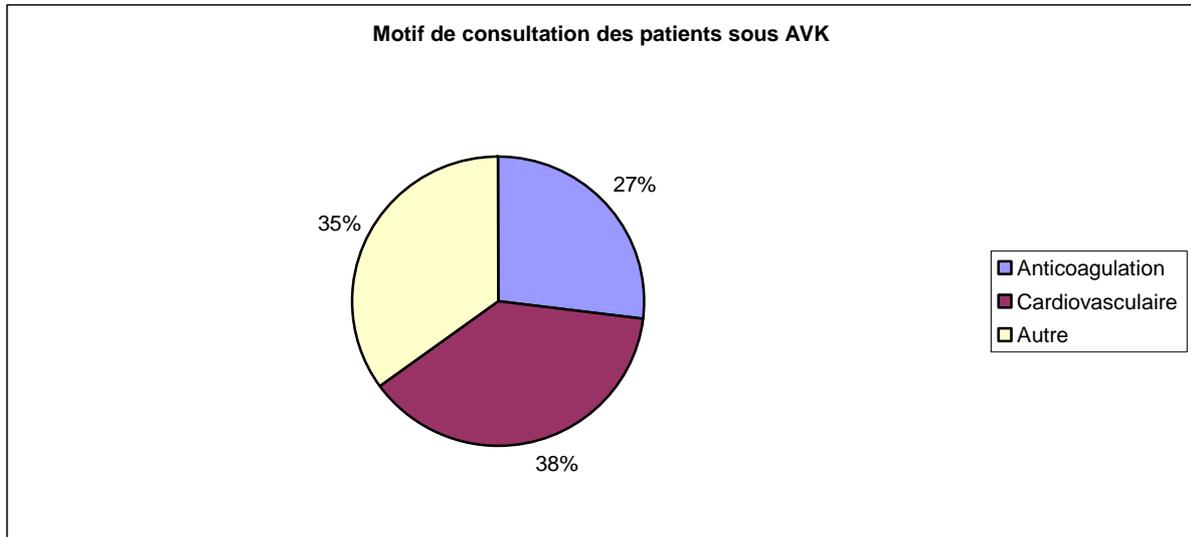


Figure 6 : Répartition des motifs de consultation des patients sous AVK.

3. L'anticoagulant :

Trois molécules et 5 dosages d'AVK sont actuellement commercialisés : L'acénocoumarol (Sintrom® 4mg ; Minisintron® 1mg), la warfarine (Coumadine® 2mg et 5mg), et le fluidione (Préviscan® 20 mg).

La molécule la plus prescrite était le fluidione à 68%.

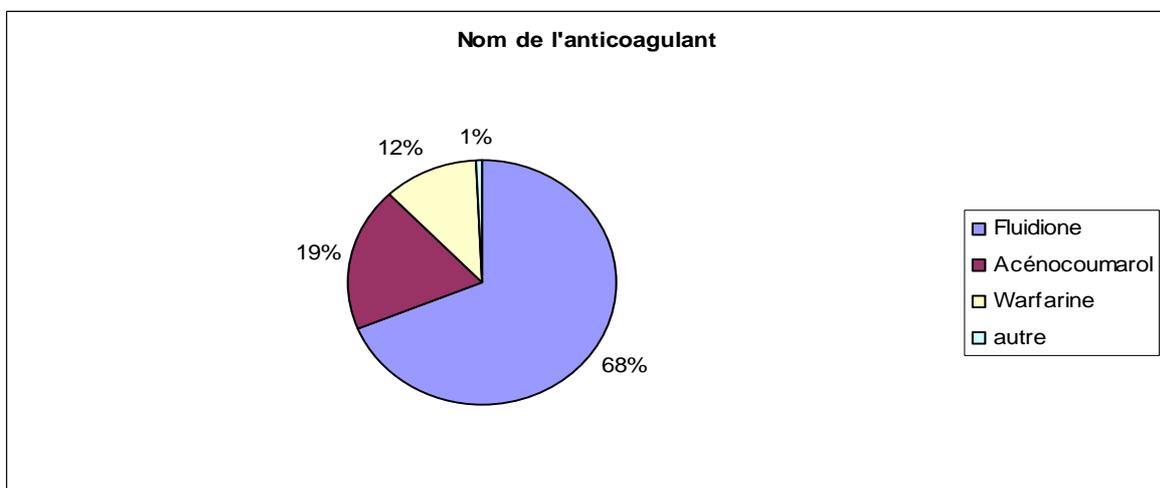


Figure 7 : Répartition des molécules d'AVK.

4. Indication du traitement anticoagulant :

Les quatre indications au traitement anticoagulant les plus fréquentes ont été recherchées : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA), les valvulopathies, les maladies thromboemboliques veineuses et autres indications non précisées.

L'indication majoritaire était l'AC/FA à 60%

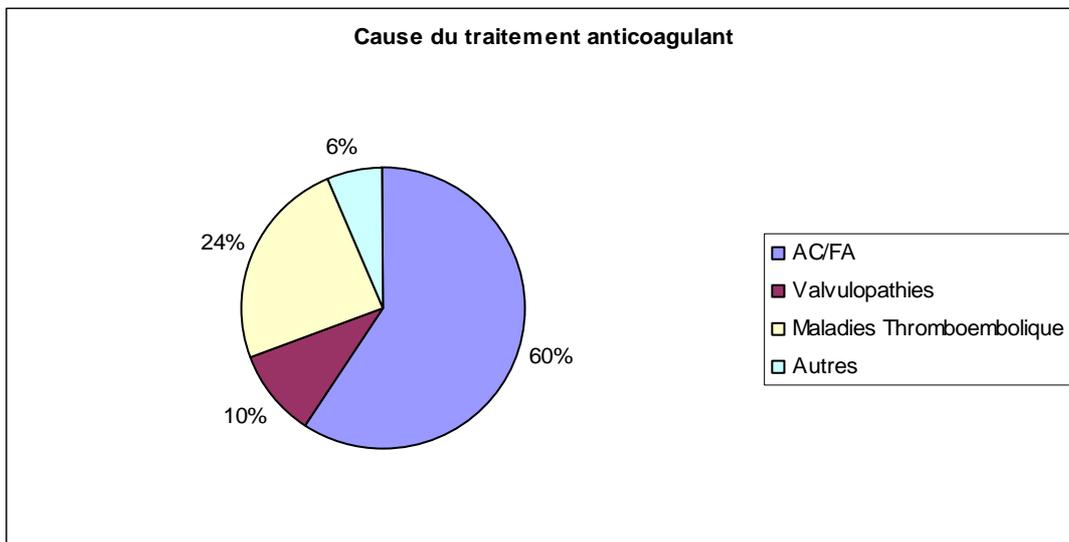


Figure 8 : Répartition des indications du traitement anticoagulant.

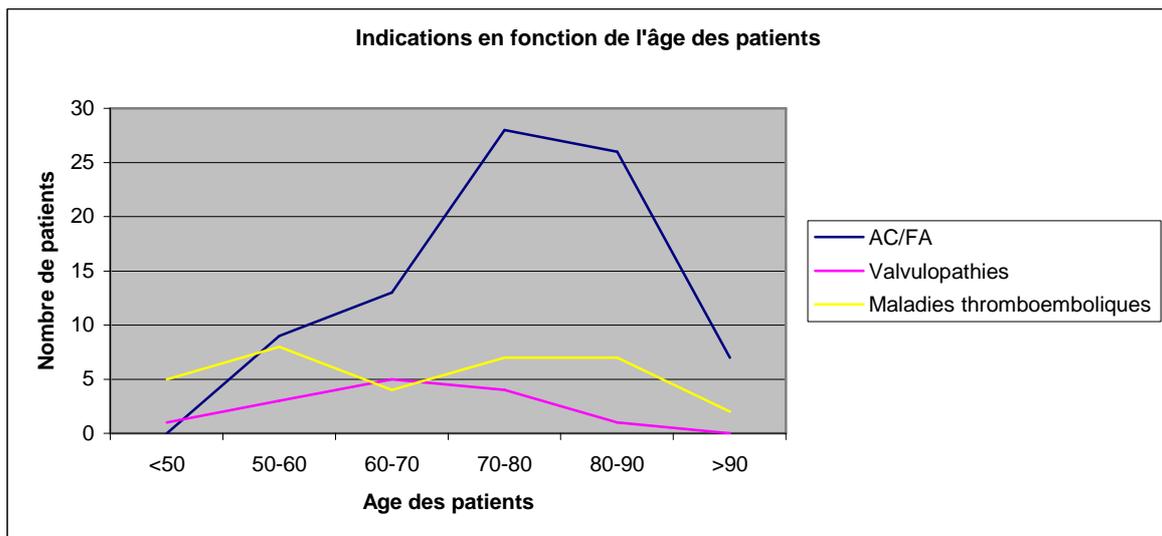


Figure 9 : Indications du traitement anticoagulant en fonction de l'âge des patients.

Un pic de prévalence de l'AC/FA se retrouvait aux alentours de 70 ans.

5. Initiateur du traitement anticoagulant :

Le traitement anticoagulant a été majoritairement initié à l'hôpital (54%). Les médecins généralistes l'ont initié pour 18% des patients.

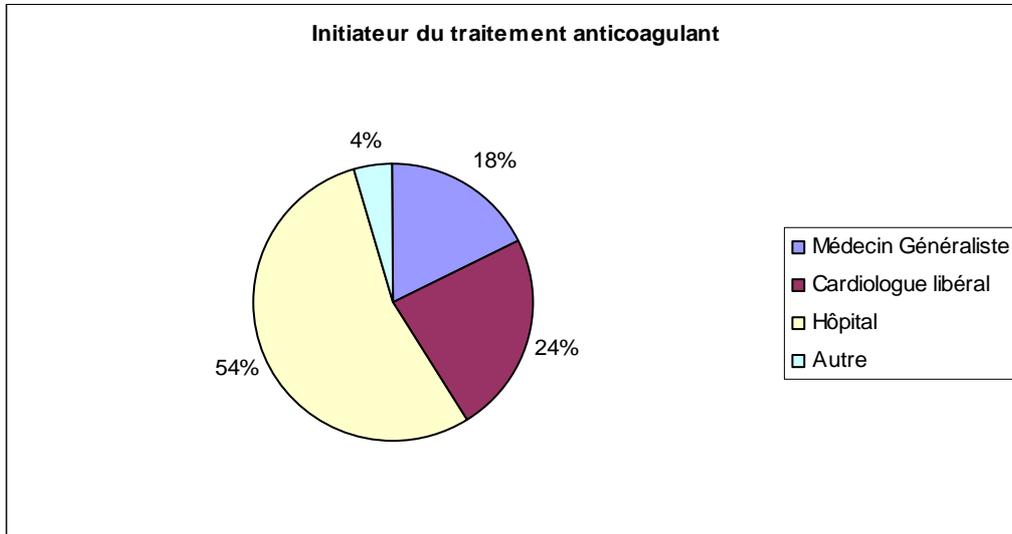


Figure 10 : Répartition des initiateurs du traitement par AVK.

6. Adaptation du traitement :

Le traitement anticoagulant est quasi exclusivement adapté par les médecins généralistes (92%).

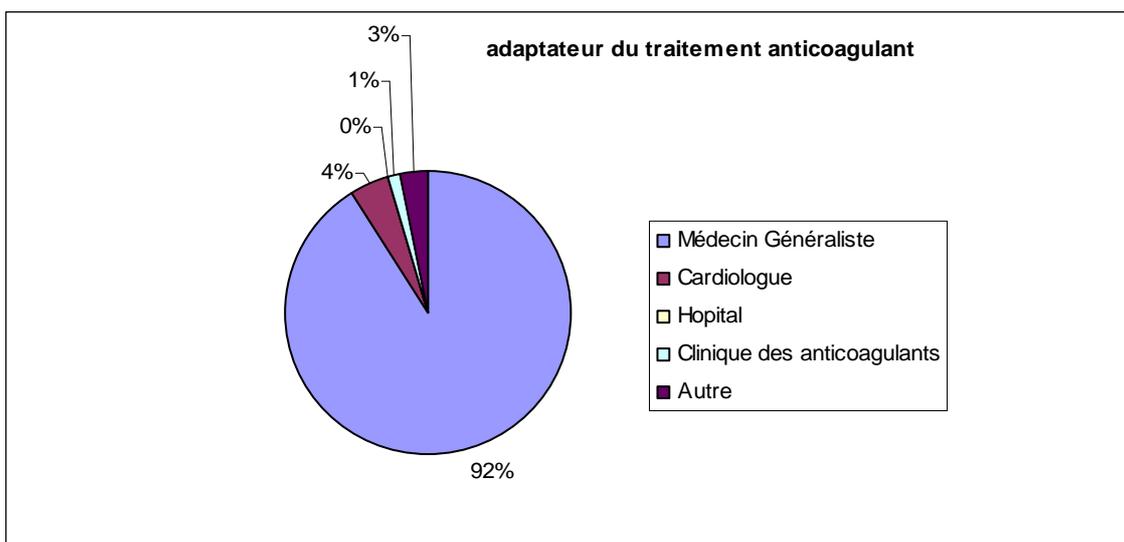


Figure 11 : Répartition des adaptateurs du traitement anticoagulant.

7. Transmission des résultats de l'INR :

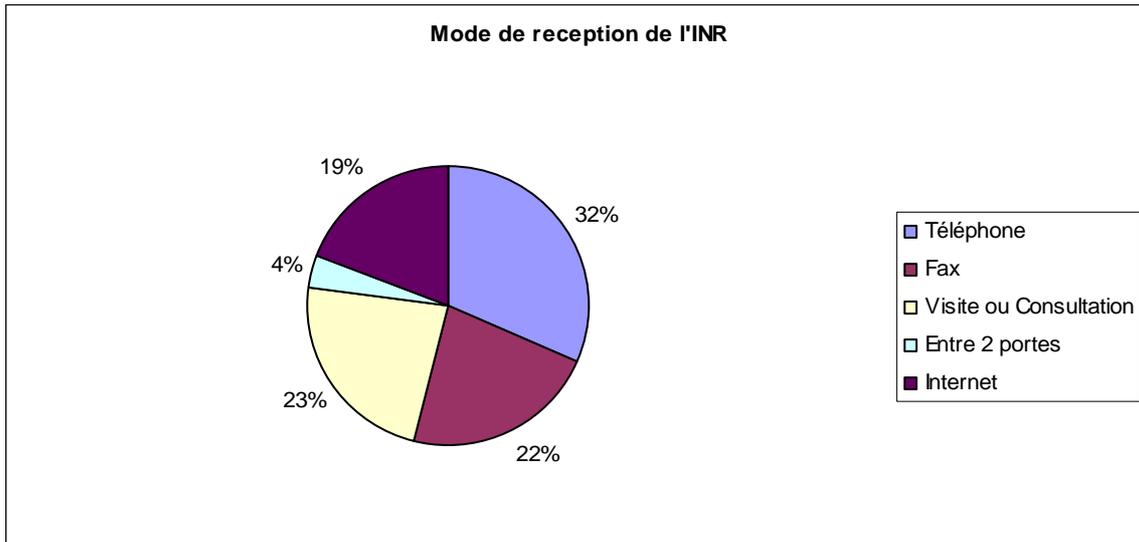


Figure 12 : modes de réception de l'INR.

Les résultats d'INR sont reçus principalement par téléphone (32%)

8. Résultat du dernier INR :

Résultat du dernier INR	<2	$2 < \text{INR} \leq 3$	> 3
Nombre de patient (n=123)	16 (13 %)	85 (69%)	22 (18%)

Figure 13 : résultats d'INR avec zone cible entre 2 et 3.

69% des patients inclus étaient dans la zone thérapeutique.

L'INR le plus bas relevé est 1,5 et le plus haut 5,47.

9. Périodicité de l'INR :

Périodicité	3 jours	Hebdomadaire	Bimensuelle	Mensuelle	Autre
n : 135	10 (7.5%)	21 (15.5%)	33 (24.5%)	64 (47.5%)	7 (5%)

Figure 14 : périodicité de l'INR.

La majorité des contrôles d'INR est mensuelle.

10. Date du prochain INR par rapport à la consultation:

Date dans	3 jours	1 semaine	15 jours	1 mois	Autre
N : 132	24 (18%)	32 (24%)	26 (20%)	43(33%)	7 (5%)

Figure 15: date du prochain INR.

- Pour les patients en dehors de la zone thérapeutique, le prochain INR est prévu dans 3 jours à 22% (8/37), dans 1 semaine à 35% (13/37), dans 2 semaines à 35% (13/37) et dans 1 mois à 8% (3/37)
- L'INR est noté dans le dossier pour 59% des patients (79/133)

11. Mode de communication pour adaptation de l'INR :

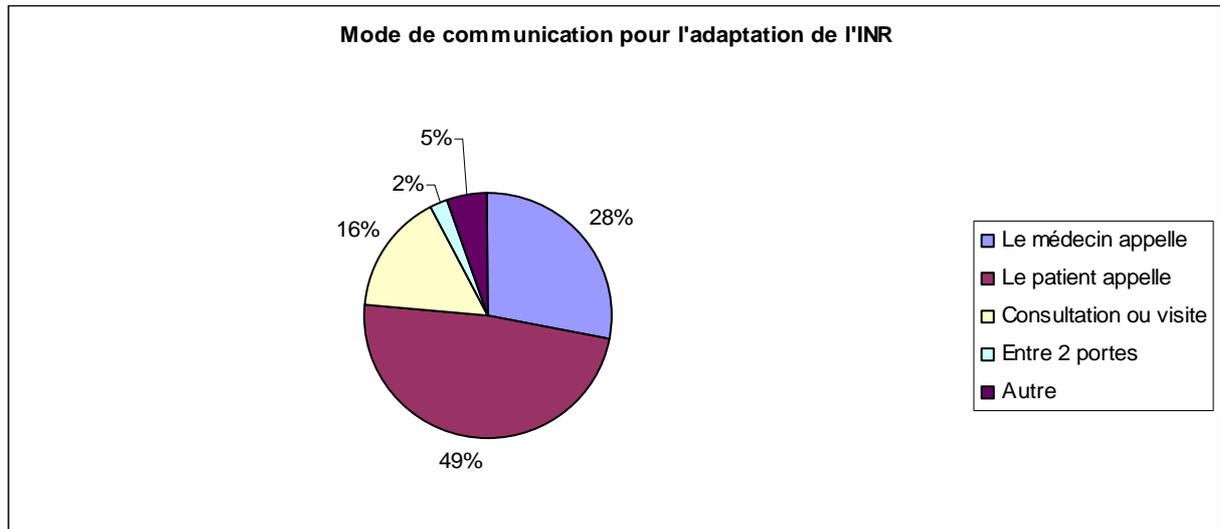


Figure 16 : Mode de communication pour l'adaptation de l'INR.

- Le médecin communiquait avec le patient au sujet de son INR systématiquement pour 41% d'entre eux (53/133) ou seulement si une adaptation était nécessaire à 59%(76/129)

- L'INR des patients inclus était stable chez 77% (98/128) d'entre eux.
- Pour 80% (24/30) des patients inclus, les médecins ne ressentait pas le besoin d'une d'aide pour l'équilibration du traitement

DISCUSSION

I. Données démographiques des médecins :

Sur les 52 médecins sollicités, 42 ont accepté de participer à l'étude. Les raisons invoquées pour ne pas participer étaient un manque de temps disponible et/ou la très faible part de patients sous AVK dans leur patientèle.

Nous avons obtenu un taux de réponse à 64%, ce qui est meilleur qu'attendu. Les médecins sollicités étaient sensibilisés aux traitements par AVK puisque soit ils avaient participé à des séminaires sur l'anticoagulation, soit ils étaient maîtres de stage à faculté de médecine.

L'âge moyen des médecins recrutés est de 51 ans. Il est similaire aux données du CNOM (Conseil national de l'ordre des médecins) au 1^{er} janvier 2006 qui estime l'âge moyen des médecins généralistes à 48 ans (4). Nous observons un écart de 3 ans pour l'âge moyen des médecins, ce qui n'est pas significatif.

II. La prévalence des patients sous AVK en médecine générale :

Les AVK restent en 2009 les seuls anticoagulants oraux utilisables en pratique courante. Depuis les années 50, leur autorisation de mise sur le marché a évolué avec l'élargissement de leurs indications. De ce fait, ils sont très largement prescrits. Mais en France, le nombre exact de patients sous AVK n'est pas connu. Selon l'AFSSAPS 800 à 900 000 personnes seraient traitées par AVK en 2008, ces données ne sont pas encore publiées.

La prévalence retrouvée dans notre étude est de 2,32 ce qui est supérieur aux données de la littérature. En effet, la plupart des études la mesure autour de 1%.

- En 2000, une estimation avait été réalisée, avec l'aide des laboratoires qui commercialisent ces médicaments, à partir du nombre de boîtes vendues chaque année, du nombre de comprimés par boîte, de la dose moyenne quotidienne et de la durée moyenne de traitement. Ces calculs estimaient à 580 000 le nombre de patients traités (5).
- En 2001, le régime général de l'assurance maladie du Limousin Poitou-Charentes comptait 4451 patients sous AVK parmi ses 451 125 assurés (6)
- Cette proportion de 1% de la population était également retenue par l'AFSSAPS, qui estimait en 2001, le nombre de français traités entre 400 et 580 000 (7). Cette estimation est en accord avec celles faites en Suisse et en Italie (5).

Les limites de notre étude rétrospective reposent sur l'aspect déclaratif des données : peut-être les médecins investigateurs pensaient-ils plus souvent à remplir le tableau de prévalence lorsqu'ils se trouvaient face à un patient sous AVK, et ne pensaient pas à le remplir les autres jours. De plus les médecins qui ont accepté de participer à l'étude voyaient de manière régulière des patients sous AVK. Il existe donc peut-être un biais de surestimation de la prévalence dans notre population.

Les maladies thromboemboliques et l'AC/FA augmentent avec l'âge, et la population générale vieillit. La prévalence des patients anticoagulés devrait augmenter dans les prochaines années.

De plus l'âge est considéré comme à la fois un facteur de risque thrombotique et hémorragique dans le traitement anticoagulant.

Dans notre étude, le nombre de patients sous AVK inclus par médecin varie de 1 à 14. Ces variations du nombre de patients peuvent être liées au fait que des médecins bénéficiant de nombreuses années d'expérience ont une patientèle plus âgée. Et certains patients peuvent faire appel pour leur suivi à des médecins spécialistes ou des établissements spécialisés comme les cliniques des anticoagulants.

Une moyenne de 6,5 patients sous AVK sur 14 jours travaillés soit environ 3,2 patients sous AVK par semaine est retrouvée. Donc un médecin généraliste verrait 3,2 patients sous AVK par semaine, sans être prépondérante cette proportion n'en est pas négligeable.

III. Modalités et type de prise en charge proposés par les médecins :

Le deuxième objectif de notre étude comprend un recensement rétrospectif des modalités et du type de prise en charge d'un groupe de patients anticoagulés par nos médecins investigateurs. Comme toute étude rétrospective, elle se confronte à des biais liés à la méthode utilisée, c'est-à-dire l'aspect déclaratif des médecins sollicités et le remplissage non exhaustifs des dossiers.

1. Type d'anticoagulant :

Trois molécules et 5 dosages d'AVK sont actuellement commercialisés en France : l'acénocoumarol (Sintrom® 4mg et Minisintron® 1mg), la warfarine (Coumadine® 2mg et 5mg), et le fluidione (Préviscan® 20 mg).

Pour les patients inclus, le médicament majoritairement prescrit était le fluindione à 68%, l'acénocoumarol à 19%, et la warfarine à 12%. Lors de son étude épidémiologique en 2000 sur les prescriptions d'AVK (7), l'AFSSAPS retrouvait que 67,8% des prescriptions concernaient le fluindione, l'acénocoumarol à 27,7%, et 3 % pour la warfarine. On observe 4 fois plus de warfarine dans notre étude. Ceci est peut-être dû au fait qu'une part des médecins investigateurs avait suivi des séminaires de formation sur l'anticoagulation. Ils étaient donc mieux informés des recommandations pour de nombreuses raisons d'utiliser la warfarine de préférence aux autres anticoagulants. Dans les pays anglo-saxons, l'AVK le seul utilisé est la warfarine.

2. Age des patients :

L'âge des patients sous AVK inclus va de 32 ans à 95 ans, avec une moyenne de 72,5 ans. On note une forte augmentation du nombre des patients de plus de 70 ans. Ces données sont comparables aux données des études épidémiologiques de l'AFSSAPS de 2000 et 2003 sur les patients anticoagulés (7). Les études étaient réalisées par auto-questionnaires destinés aux malades présentant une ordonnance comportant un AVK dans des pharmacies tirées au sort en France. Lors de ces 2 études, l'âge moyen des patients était de 67,3 ans. Le traitement par AVK touche une population de patients âgés.

3. Indications du traitement anticoagulant :

Les pathologies relevant d'un traitement anticoagulant, comme l'AC/FA ou les maladies thromboemboliques veineuses, atteignent une population relativement âgée avec une prévalence qui augmente avec l'âge. L'AC/FA est un trouble du

rythme cardiaque fréquent après 65 ans, affectant 10% des sujets après 80 ans (2). L'incidence moyenne d'accident cérébral ischémique chez les patients ayant une AC/FA est d'environ 5% par an. Ce risque varie de 1 à 8% par an selon la présence ou non de facteurs de risques. Les essais cliniques et leurs méta analyses ont montré que les anticoagulants oraux diminuent ce risque d'environ 68% (8).

Il est actuellement recommandé d'évaluer le risque thromboembolique des patients porteurs d'une AC/FA par le score de CHADS 2 (9) facile à retenir et pratique à utiliser. Celui-ci est établi en attribuant à chaque facteur de risque:

- 1 point pour : - Insuffisance cardiaque, - HTA, - âge supérieur à 75 ans, et - diabète
- 2 points pour : Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire.

Ensuite, il suffit d'additionner les points attribués à la présence des facteurs de risque pour déterminer le score et évaluer le risque global (score 0 = faible, score 1= risque modéré, score \geq 2= risque élevé).

Sur la base de ce score, la prescription des AVK est indiquée chez les patients en AC/FA dès qu'ils ont un risque modéré. Mais seulement un quart voire un tiers des patients bénéficient de ce traitement (10,11). Ces patients sont souvent âgés, et l'âge est un facteur de risque hémorragique sous AVK. Les facteurs de risque hémorragique sont à peu près les mêmes que ceux du risque thrombotique, mais le risque thrombotique augmente avec l'âge plus vite que le risque hémorragique, si bien que malgré l'augmentation du risque hémorragique avec l'âge les patients en vieillissant continuent et même augmentent à tirer un bénéfice net du traitement anticoagulant. Par crainte des complications hémorragiques, il ne faut pas priver un patient d'AVK sous prétexte qu'il présente quelques risques.

En 2000, en Auvergne, une étude rétrospective réalisée par l'équipe du Dr Ruivard (12) a évalué les indications du traitement et le mode de suivi de patients sous anticoagulants. 506 patients sous anticoagulants ont été tirés au sort parmi 2452 patients ayant demandé un remboursement pour un traitement par anticoagulant à la Mutualité Sociale Agricole. 426 médecins généralistes ont participé à l'étude et rempli un questionnaire sur les indications et les conditions de prise en charge de ces patients. Les indications retrouvées sont à 45% l'AC/FA, 35% les maladies thromboemboliques veineuses, 10% les valvulopathies. Les résultats obtenus ont été étudiés par un comité d'experts pour qui, 110 patients (25%) n'auraient pas du être traités par anticoagulants. 13% de ces 110 patients avaient une indication inappropriée (AC/FA sans facteur de risque thrombotique) et 12 % une durée de traitement inappropriée.

Les auteurs indiquent qu'il est possible que leur questionnaire ait joué un rôle éducatif. Pour ces raisons, ils estiment que les indications inappropriées sont probablement sous-estimées. Cependant on peut reprocher à cette étude de ne se concentrer que sur les médecins généralistes alors qu'ils n'ont initié que 19,6% des traitements anticoagulants. Leur tort est d'avoir renouvelé des traitements inappropriés, sans avoir su ou voulu les remettre en cause. Si les médecins généralistes connaissaient les recommandations, ils auraient su arrêter les traitements inappropriés, ou les remettre en cause. De même il est impératif que les médecins généralistes pensent à arrêter un traitement à durée déterminée en inscrivant la date de fin de traitement dans le dossier du malade, afin que des patients ne poursuivent pas le traitement à risques sans raison.

4. Durée du traitement :

Une méta analyse (13) de Hutten en 2006, regroupe 8 essais comparatifs randomisés de bonne qualité méthodologique comparant les différentes durées de traitement par AVK chez des patients avec une maladie thromboembolique veineuse symptomatique. Cette méta analyse parvient à mettre en évidence le rôle de la durée du traitement par AVK sur l'augmentation du risque hémorragique majeur, même si individuellement les études ne montrent pas de différence statistiquement significative, elles ont toute la même tendance.

Selon l'étude cas témoins (14) de Palareti en 2000, le risque accru d'hémorragies majeures est retrouvé dans les 3 premiers mois de traitement. Ce risque est lié aussi bien au démasquage de lésions hémorragiques inconnues qu'aux contrôles insuffisants en début de traitement.

Un travail réalisé par Beyth et Landerfeld (15) sur la base de 2 cohortes de 617 et 394 patients hospitalisés et sur une cohorte de 565 patients ambulatoires, a validé un score qui classe les patients en 3 niveaux de risques. Ce score permet de prévoir une incidence du risque hémorragique. Ce score a le mérite de s'appliquer à tous les malades, ce qui n'est pas le cas des études cliniques où les patients sont sélectionnés.

Score de Landerfeld

1. facteurs de risque :
- Age >65 ans
 - ATCDT d'AVC
 - ATCDT de saignement gastro-intestinal
 - Comorbidité : Infarctus du myocarde, anémie, insuffisance rénale.

2. Additionner les facteurs de risques

3. Classer le risque :

Risque	Faible	Moyen	Elevé
Nombre de facteurs de risques	0	1 à 2	3 à 4

4. Risque estimé de saignement majeur :

Risque	Faible	Moyen	Elevé
à 3 mois	2%	5%	23%
à 12 mois	3%	12%	48%

Ce score permet d'aboutir à un niveau de surveillance plus étroite de chaque patient, en fonction de son risque calculé. Les auteurs indiquent que d'autres critères pourraient enrichir ce score, comme par exemple le diabète.

Ce score a des limites. Sa classification est imparfaite car elle se base uniquement sur les facteurs de risques connus en début de traitement. Il peut être une base mais doit être complété par l'estimation de l'état physique et mental du patient, de son observance au traitement AVK, et des éventuelles interactions

médicamenteuse. Le traitement anticoagulant est un traitement chronique souvent très long, le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement évalué.

5. Mode de suivi des patients :

Si on compare les résultats de notre étude, aux résultats des études de l'AFSSAPS 2000 et 2003 sur les modalités de prescriptions de patients anticoagulés (7), et un état des lieux réalisé en 2002 par l'URCAM Île-de-France (16) sur 1954 patients ayant eu au moins une prescription d'AVK durant le mois de décembre 2002.

Prescripteur actuel (celui qui adapte le traitement)	Généraliste	Cardiologue	Autres
AFSSAPS 2000	72,7%	18,4%	5,2%
AFSSAPS 2003	73,6%	18,7%	5,2%
Etude URCAM	79%	15%	4%
Etude Thèse	92%	4%	

Figure 19 : Comparaison des adaptateurs du traitement AVK.

Les médecins généralistes ne sont pas les principaux initiateurs du traitement par AVK, mais ils en sont les principaux prescripteurs.

De ce fait, ils sont les interlocuteurs du patient sous AVK pour l'adaptation des posologies. Ils suivent le patient dans la durée, et du fait des entrevues répétées peuvent re-évaluer et renforcer les connaissances du patient sur le long terme.

6. Efficacité de l'anticoagulation :

Les accidents hémorragiques sont la première raison d'hospitalisations pour cause iatrogène. Celles-ci sont encore à augmenter par les hospitalisations pour

récidives thromboemboliques en cas de traitement insuffisant. Ces accidents sont corrélés au fait que les patients passent un pourcentage élevé de temps en dehors de la zone d'anticoagulation thérapeutique (17).

Les AVK ont un index thérapeutique étroit. Pour éviter les accidents iatrogènes et être efficace, un traitement anticoagulant doit toujours se situer dans la zone thérapeutique mais en pratique il est difficile d'arriver à faire mieux que 70% du temps de traitement. L'efficacité d'un traitement anticoagulant repose principalement sur l'observance et l'éducation du patient et sur la vigilance du médecin vis à vis des interactions médicamenteuses et de prescriptions intercurrentes.

a) Fiabilité de l'INR : (18)

Un étudiant B. Chiron a réalisé une étude sur la coordination des soins entre les différents professionnels de santé impliqués dans la surveillance du traitement par AVK en ambulatoire (médecins généralistes, infirmières libérales et biologistes) dans les villes de Rennes et Nantes en 2008. Des questionnaires ont été envoyés aux médecins généralistes, infirmières libérales et aux biologistes de ces villes. 106 questionnaires ont été reçus pour les médecins généralistes sur les 351 envoyés, pour les infirmières 76 questionnaires reçus sur les 249 envoyés, et enfin pour les biologistes 19 questionnaires reçus sur les 35 envoyés. Les résultats ont mis en évidence certaines pratiques non conformes aux recommandations de l'AFSSAPS aboutissant à diverses erreurs.

Erreurs pré analytiques :

8% des infirmières utilisaient des tubes non citratés (ce qui rend impossible la mesure du temps de Quick), et 4% d'entre elles transportaient les prélèvements au froid (ce qui raccourcit le temps de Quick et n'est pas repérable). Après vérification des questionnaires, ces deux types d'erreurs n'étant cumulé par aucune des infirmières, cela porte à 12 % le taux des prélèvements non conformes aux recommandations, pouvant donner des INR parfaitement erronés. Mais surtout, les temps d'acheminement étaient particulièrement longs avec un temps moyen d'acheminement d'1h37min, 20 % dépassant 2h. Dans son questionnaire, une des infirmières a déclaré que les prélèvements sont récupérés à son cabinet par une coursière, chargée ensuite de les acheminer jusqu'au laboratoire. Elle précise également que le temps séparant le moment du prélèvement et son arrivée au laboratoire est en moyenne de 4 heures.

Erreurs analytiques :

Concernant les biologistes, les contrôles de qualité externes se sont avérés insuffisants ou trop espacés et les réactifs utilisés n'étaient pas en règle générale du type techniquement préférable. Si on couple toutes ces données à des délais d'analyse là encore constatés comme bien trop longs (environ 3h30), on peut raisonnablement douter de la fiabilité des résultats d'INR rendus. Noter que, selon une étude (19), l'heure de réalisation du prélèvement par l'infirmière libérale n'est pas mentionnée dans la moitié des cas. Le biologiste ne connaît donc pas l'heure de réalisation d'un tiers des prélèvements d'INR, avec un doute sur la fiabilité de leur analyse.

Erreurs d'interprétations :

Cette situation soulève également le problème de l'évaluation des pratiques et de l'assurance qualité. En effet, la présence de ces diverses erreurs peut avoir des conséquences importantes, à savoir de fausses modifications de l'INR, avec alors des changements de posologie injustifiés cliniquement et un risque d'accidents iatrogènes.

b) Résultat du dernier INR :

Dans notre étude, 69% des patients inclus ont un INR dans la zone thérapeutique, 13% sont sous dosés, et 18% sur-dosés. L'INR le plus bas retrouvé est 1,5 et le plus haut 5,47.

Deux enquêtes épidémiologiques ont été réalisées par l'AFSSAPS en 2000 et 2003 auprès de laboratoires d'analyses de biologie médicale, sur le suivi biologique du traitement par AVK (20). Des questionnaires étaient envoyés à des laboratoires portant sur 2 semaines d'activités. En 2000, 255 questionnaires exploitables portant sur 2976 patients ont été analysés, soit un taux de réponse de 8,5%. 28,8% des patients étaient en dehors de toute zone thérapeutique (<2 ou >4,5). Seuls 45% des patients ont un INR situé dans la zone thérapeutique. L'étude de 2003 révèle sur 209 questionnaires portant sur 2452 patients, une réduction du pourcentage des INR excessifs, accompagnée d'une augmentation des INR en zone cible, mais également une augmentation des INR insuffisants. Plus de 50% des patients restent avec un INR en dehors de la zone cible, et 28% des patients ont toujours un INR en dehors de toute zone thérapeutique.

L'augmentation des INR insuffisants peut s'expliquer par le fait que les médecins ayant peur des complications hémorragiques, préfèrent que les patients soient un peu sous-dosés. Ce qui expose les patients au risque thromboembolique.

Le tableau 20 compare les résultats pour les patients dont l'INR cible est compris entre 2 et 3.

Résultat du dernier INR	<2	2 < INR <3	> 3
Etude Thèse 123 patients	16 soit 13 %	85 soit 69%	22 Soit18%
AFSSAPS 2000 675 patients	25%	43%	32%
AFSSAPS 2003 736 patients	28%	46.1%	25.9%
Etude pôle de gériatrie 2005 110 patients	48%	31%	21%
Etude ISAM 2006 264 patients	14%	59%	27%

Figure 20 : Analyse de l'INR pour les indications pour INR cible compris entre 2 et 3

Une étude prospective a été réalisée sur 110 patients dans un pôle de gériatrie de l'hôpital de Strasbourg en 2005 (21). Son objectif principal était l'évaluation de la qualité d'équilibration des INR en l'absence de tout protocole d'ajustement des posologies des AVK. L'âge moyen des patients inclus était de 85 ans. L'administration des AVK était standardisée, effectuée par une infirmière, avec une observance optimale, sans d'automédication. Les prélèvements sanguins, l'acheminement et les modalités de dosage de l'INR étaient aussi standardisés. Seulement 31% des INR étaient situés dans la zone thérapeutique, 48% des INR étaient inférieur à 2, 21% supérieur à 3, et 3,6% supérieur à 5. Ces résultats moins bons que la littérature sont expliqués par les auteurs par la polypathologie importante de la population étudiée.

On peut comparer nos résultats à l'étude ISAM (22). L'International Study of Anticoagulation Management (ISAM) a été réalisée dans le but d'évaluer l'utilisation des AVK et la qualité de leur suivi biologique en pratique médicale courante afin de préciser les mesures à apporter pour améliorer leur bon usage et leur rapport bénéfice/risque. Il s'agissait d'une étude internationale (Canada, Espagne, États-Unis, France, Italie), observationnelle, longitudinale, rétrospective réalisée notamment en France à la fois chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire et chez leurs médecins. Nous présentons les résultats obtenus en France. Les patients traités par AVK pour fibrillation auriculaire non valvulaire ont passé 59,3 % de leur temps dans l'intervalle INR cible [2,0-3,0]. En comparaison, dans les autres pays ayant participé à l'étude ISAM, le taux était de 58 % aux États-Unis, 63 % au Canada, 65 % en Espagne et 70 % en Italie.

Dans notre étude, 69% des INR sont dans la zone thérapeutique, ce qui est un très bon résultat au vu de la littérature. Mais plusieurs médecins n'ayant pas renseigné le score d'INR dans les questionnaires, notre pourcentage peut s'en trouver majoré. Il est possible aussi que la méthode notamment le choix de médecins généralistes inscrits à des séminaires sur l'anticoagulation ou maîtres de stage à la faculté et donc particulièrement sensibles à ces traitements ait eu tendance à surestimer la qualité de la prise en charge.

7. Mode de communication des INR :

Dans notre étude, les résultats d'INR sont reçus principalement par téléphone (32%), fax (22%), lors des visites ou consultations (23%), entre deux portes à 4% et 19% autres (Internet...)

Pour les adaptations de traitement, le téléphone est le mode de communication le plus utilisé. En effet, ce n'est que dans 16% des cas que le médecin et le patient se rencontrent lors d'une consultation pour une adaptation de traitement. Lorsqu'une adaptation est nécessaire, c'est le patient qui appelle le médecin dans 49% des cas. Le médecin n'appelle que dans 28% des cas.

A noter que 41% des patients communiquent systématiquement chaque résultat d'INR au médecin. Les autres ne l'appellent que si une adaptation est nécessaire. Ce qui implique que 59% des patients sont formés et connaissent leur INR cible. Ce qui est plutôt bien, car on sait que plus les patients sont éduqués et compliants, plus l'INR est stable.

8. Fréquence de l'INR :

L'AFSSAPS recommande un contrôle de l'INR au moins une fois par mois.

Dans notre étude, 47.5% des contrôles d'INR sont mensuels, et 24,5% sont bimensuels. Donc 72% des contrôles d'INR fait par nos médecins recrutés suivent les recommandations. Pour les patients dont l'INR est en dehors de la zone thérapeutique, seulement 22% d'entre eux ont un INR prévu dans les 3 jours. Ce qui est très faible.

Lors des études épidémiologiques de l'AFSSAPS en 2000 et 2003 (7), l'analyse de répartition des délais entre 2 examens montre qu'une proportion importante de patients ne bénéficie pas d'un suivi biologique suffisant. Les délais entre 2 INR pour les patients en phase d'équilibration sont excessifs (>6 jours pour la moitié des patients et >9 jours pour un quart d'entre eux). Chez les patients en phase

de suivi thérapeutique, la médiane du délai entre 2 INR est correcte, mais pour un quart des patients le délai entre 2 INR est supérieur à 1 mois.

Lors de l'étude ISAM, le délai moyen entre 2 INR était de 31 jours.

9. Education des patients sous AVK.

Deux études réalisées en 2000 et 2003 à la demande de l'AFSSAPS (7), relatives aux connaissances des sujets anticoagulés sur leur traitement par AVK, ont été réalisées à l'aide d'un auto questionnaire patient. Dans des pharmacies tirées au sort, les patients présentant une ordonnance avec AVK y répondaient. Seuls, 65% de ces patients connaissaient les risques de surdosage des AVK, et 57% ceux d'un sous dosage. Plus de 40% ignoraient qu'ils devaient signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et au biologiste. Plus de la moitié des patients ne savaient pas que l'association AVK et AINS est déconseillée.

L'éducation du patient et sa compréhension de sa pathologie, et de son traitement jouent un rôle important dans la stabilité de l'INR. Deux essais comparatifs randomisés retrouvent une plus grande stabilité de l'INR s'il y a éducation du patient (Beyth 2000 (15), Khan 2004 (23)). La différence est encore plus nette si on associe éducation et autocontrôle (23).

Le médecin généraliste est le principal interlocuteur du patient sous AVK. Il peut réévaluer les connaissances du patient lors de leurs entrevues répétées. Or, le généraliste ne dédie que rarement une consultation entière au traitement anticoagulant. On peut donc penser que le temps consacré à l'information du patient par le médecin généraliste est réduit. Selon les résultats de l'étude ISAM (22), les médecins déclaraient passer une moyenne de 13 minutes pour expliquer les modalités du traitement à leurs patients lors de sa mise en route, le temps était de 6

minutes lors du renouvellement de l'ordonnance. Ils donnaient des recommandations écrites concernant la posologie à près de la moitié de leurs patients, mais 3 % seulement (2/63) leur donnaient un carnet d'information et de surveillance de traitement par AVK. Les valeurs moyennes des limites minimum et maximum d'INR qu'ils préconisaient étaient respectivement de 2,1 et 3,2

10. Aides

Dans notre étude, les médecins considéraient que 77% de leurs patients avaient un INR stable, et 80% ne souhaitaient pas d'aide pour l'équilibration du traitement de leurs patients.

a) Les logiciels d'aide à la prescription :

Apparus au début des années 80, des logiciels d'aide à la prescription des AVK se sont développés : ils cherchent à améliorer le contrôle thérapeutique des traitements par AVK.

En fonction des résultats d'INR et des posologies correspondantes, ces logiciels déterminent, les ajustements de dose pour obtenir un INR cible et prévoit la date du contrôle suivant.

Une méta-analyse a montré un bénéfice réel à l'utilisation de tels logiciels (24). L'informatisation des dossiers des patients impose au médecin de la rigueur dans la définition des indications, la détermination de la durée du traitement, le recueil systématique des complications selon des items standardisés. Parmi tous les logiciels experts, seul le logiciel DAWN-AC a fait l'objet d'une étude randomisée par Poller (25) en 1998. Il a comparé deux groupes de patients. Le premier était suivi de manière traditionnelle, le second avec l'aide du logiciel. Pour les patients dont les

INR étaient déterminés par le logiciel, les INR cibles étaient plus souvent atteints, et le temps passé dans la fourchette thérapeutique était plus élevé. L'inconvénient de ce logiciel est qu'il n'est pas adapté à un fonctionnement en mode réseau et est destiné aux cliniques des anticoagulants.

D'autres logiciels sont en cours de développement, intégrant une connexion via internet et l'ouverture vers un réseau, permettant ainsi les échanges et les aides.

b) Les « cliniques d'anticoagulants » : CAC (26,27)

La première CAC a été créée aux Pays-Bas en 1949. Depuis elles sont apparues en Italie, en Espagne, en Angleterre, en Amérique du Nord et en France (la première structure a été créée à Toulouse en 1998).

Les CAC regroupent les différents moyens visant à l'amélioration du suivi des patients sous anticoagulants grâce à un personnel multidisciplinaire spécialisé (infirmières, médecins, biologistes...), des logiciels de gestion et d'aide à la prescription, et d'un matériel pédagogique dédié à l'éducation thérapeutique des patients.

Dans la plupart des pays étrangers, la CAC est une structure totalement autonome, les patients y sont adressés dès le début de leur traitement par AVK et toute la prise en charge est réalisée au sein de la CAC. En France, cette organisation autonome n'a pas été retenue afin de ne pas substituer les CAC au médecin prenant en charge habituellement le suivi du patient.

Le principe du fonctionnement de la CAC en France est le suivant : le médecin habituel reste le référent pour son patient (sauf s'il souhaite une prise en charge directe par la CAC vis à vis de son patient). Pour l'aide au suivi : lors de la mesure de

l'INR, le laboratoire de ville transmet l'INR du patient par fax à la CAC, qui le traite en conseil thérapeutique et transmet l'adaptation au médecin prescripteur. La CAC est donc un partenaire, une structure de conseils pour les médecins traitants. Pour l'éducation, le patient est invité par son médecin à se rendre aux séances d'éducation organisées par la CAC.

Les résultats de ces CAC sont encourageants : elles obtiennent plus de 60% des INR dans les zones thérapeutiques contre 50% en cas de prescriptions et suivis habituels. Elles réduisent le nombre d'accidents hémorragiques d'un facteur 3 à 4 (Palareti (28), Chiquette (29)). Rappelons que dans notre étude, 69% des INR sont dans la zone cible, ce qui est supérieur à ces données.

Une étude de suivi de cohorte regroupant 530 patients au sein d'une centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants (CSCTA) développé en médecine libérale ambulatoire à Rouen, et qui utilise un logiciel informatique d'aide à la prescription, a rapporté ses résultats sur 5 ans (30). L'âge moyen des patients était de 72 ans. Les patients dont la zone thérapeutique était comprise entre 2 et 3, ont passé 70% du temps dans la zone cible, 14% au dessus de la cible et 16% au dessous. Si on considère l'étendue totale des résultats des zones thérapeutiques (INR entre 1.5 et 4.5), les patients ont passé 82% du temps dans la zone cible, 17% au dessous et seulement 1% au dessus. Fait important, moins de 1% des patients ont eu un INR supérieur à 5. Parmi les complications liées au traitement, ont été notées 4 récurrences thrombotiques (13%) et 26 événements hémorragiques (87% des complications) dont 7 hémorragies considérées comme sévères. La principale amélioration apportée par le CSCTA est la stabilité de l'anticoagulation, élément déterminant dans l'efficacité du traitement. .

Aux Pays-Bas, 90% des patients sous AVK sont suivis par des CAC, en Italie 255 CAC suivent 20% des patients. En France, depuis 1998, les CAC sont encore peu répandues, il en existe 2, une à Toulouse et une à Paris.

Le problème de ces structures est leur coût. Cependant, celui-ci n'intègre pas les économies réalisées grâce au nombre de décès et d'hospitalisations évités chaque année. En France, ces structures ont du mal à se développer car les généralistes ont peu recours à leurs services.

c) L'autosurveillance

On parle d'auto-mesure (patient self testing) lorsque le patient détermine seul son INR, sans nécessité de faire analyser au laboratoire un échantillon sanguin. On parle d'auto-surveillance (patient self management) lorsque le patient gère seul l'adaptation de son traitement anticoagulant.

Les appareils d'auto-mesure sont apparus il y a plusieurs années; dans plusieurs pays d'Europe (Allemagne, Suisse, Angleterre) et aux Etats-Unis. Ce sont de petits appareils portatifs et utilisables par le patient à son domicile. Ils permettent une mesure de l'INR à partir d'une goutte de sang capillaire comme un appareil à dextro pour les patients diabétiques. Le patient, grâce à cet appareil peut, de chez lui, contrôler son INR sans avoir recours au laboratoire et sans prélèvement sanguin.

Leur efficacité est prouvée par de nombreuses études. Une étude espagnole de 2002 (31), monocentrique et randomisée, a même démontré la supériorité de l'autogestion par rapport à un suivi par une clinique d'anticoagulant. Elle portait sur 737 patients sous anticoagulants oraux. Il apparaissait une réduction du risque de survenue des complications hémorragiques majeures de près de 70 % dans le

groupe sous autocontrôle ; plus précisément, ce taux a été de 7,3 % dans le groupe contrôle classique et de 2,2 % dans le groupe autocontrôle (soit une réduction de 69,8 %). Les hémorragies mineures ont également été moins fréquentes (36,4 % dans le groupe classique contre 14,9 % dans le groupe autocontrôle). De plus, la mortalité a diminué de 60 % (4,1 % contre 1,65 %). Une méta-analyse réalisée par Heneghan en 2006 (32), basée sur 14 études internationales randomisées, a confirmé que ces appareils améliorent la qualité de l'anticoagulation en terme de proportion d'INR dans la zone thérapeutique et la sécurité thérapeutique : diminution des événements thromboemboliques de 55 %, des hémorragies de 3 % et des décès.

Leur prix est très élevé et ces appareils ne font l'objet que d'une prise en charge toute récente par l'Assurance Maladie et seulement chez les enfants porteurs de valve cardiaque depuis le mois de juin 2008. De nombreux pays l'ont adopté déjà depuis longtemps et, en Allemagne, près de 20 % des patients sous anticoagulants mesurent eux-mêmes leurs INR. L'auto-contrôle et l'auto-surveillance nécessitent une formation initiale, avec des notions sur l'anticoagulation et son adaptation, et une manipulation de matériel. Les patients sous anticoagulants au long cours sont donc la population cible.

Surtout, l'auto-mesure et l'auto-surveillance améliorent la qualité de vie des patients sous anticoagulants. Plus de désagréments liés aux prélèvements sanguins, pas de nécessité de déplacement au laboratoire, pas de dépendance pour l'adaptation du traitement vis à vis du médecin traitant.

On pourrait penser que cet auto-management du traitement anticoagulant par le patient lui-même accentuerait l'anxiété des patients; au contraire, plusieurs études comme celle de Cromheecke (33) montre une augmentation de la satisfaction des

patients. Comme nous l'avons dit précédemment, le prix des appareils auto mesure est élevé, de même celui des bandelettes de recueil des prélèvements. Pourtant, il a été montré que l'auto surveillance était économique sur le long terme du fait de la réduction des complications et donc des coûts de leur prise en charge (34).

L'auto-surveillance nécessite une bonne formation tant du patient que du médecin. C'est pourquoi ce système ne peut pas s'adresser à tous les patients; de plus il nécessite un fort investissement de la part du médecin. Ces contraintes peuvent expliquer sa diffusion limitée en France.

CONCLUSION

La prévalence des patients anticoagulés en médecine générale dans notre étude est de 2,32 ce qui est supérieur aux estimations de la littérature. Cette prévalence devrait fortement augmenter dans les prochaines années du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation des indications du traitement anticoagulant avec l'âge.

Le traitement par AVK nécessite une prise en charge au long cours. Le médecin généraliste est situé au cœur du traitement anticoagulant. Il est le premier prescripteur des AVK en France, il suit le patient dans la durée, surveille et adapte le traitement. C'est donc par lui que passe en priorité l'amélioration du suivi.

Les médecins sollicités dans notre étude étaient sensibilisés au traitement par AVK. Les résultats que nous avons obtenus sont très bons. Le taux retrouvés d'INR dans la zone thérapeutique est de 69%. Cette étude montre donc que si les généralistes sont impliqués, le suivi du traitement par AVK est largement satisfaisant. D'où l'intérêt des actions de sensibilisation et de formation de l'ensemble des médecins généralistes.

Afin d'aider les médecins généralistes qui ne souhaitent pas s'impliquer, ou pour des patients particulièrement difficiles, les cliniques des anticoagulants, les logiciels de prescription, et les appareils d'auto-mesure peuvent être d'une aide efficace dans le suivi de ces patients.

Au cours des dernières années, il y a eu un intérêt marqué pour tenter de trouver des alternatives aux AVK. L'agent idéal serait aussi efficace, avec moins de risque de saignement et sans nécessité de prélèvements sanguins pour l'ajustement de la dose. Les inhibiteurs directs de la thrombine et les antagonistes du facteur Xa ont été proposés pour la prévention thromboembolique. Malgré des résultats

encourageants quant à l'efficacité du ximélagatran, une toxicité hépatique observée a mis fin au cheminement de cet agent dans la thérapeutique. D'autres agents anticoagulants, tels que dabigatran, rivaroxaban et apixaban, sont actuellement étudiés. Dabigatran et Rivaroxaban ont une AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après une chirurgie orthopédique majeure. La première étude du dabigatran dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients en AC/FA sera présentée le 1^o septembre de cette année. L'anticoagulation est donc plus que jamais un sujet d'actualité.

ANNEXES

I. Lettre explicative pour les médecins :

Mélanie HERREROS
9 allée des Ormes
92420 VAUCRESSON

TEL : 06.08.35.68.46

Email : melanie_herreros@yahoo.fr

Cher Confrère,

Je réalise une étude pour ma thèse en médecine générale, dont vous trouverez un descriptif ci-après. Pour la mener à bien, je sollicite votre aide pour un recueil de données.

L'objet de ma thèse est le suivant :

Prévalence des patients anticoagulés per os en médecine générale.

Le traitement anticoagulant au long cours par voie orale de référence (ACO) est le traitement par antivitamines K (AVK). On estimait en 1999 à environ 600 000 le nombre de patients bénéficiant d'un traitement AVK en France. La prévalence des patients anticoagulés augmente régulièrement par la conjonction:

- des recommandations qui préconisent l'usage d'un traitement anticoagulant s'il existe une indication,
- d'une augmentation du nombre de patients à traiter en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des indications avec l'âge. L'âge n'est pas en lui-même un facteur de restriction (1% des sujets de plus de 80 ans ont une fibrillation auriculaire et la fibrillation auriculaire représente 80 % des indications des AVK)

Toutefois les AVK sont les premiers médicaments en cause dans les accidents iatrogéniques, Ils sont responsables de 17 000 hospitalisations et de 4 à 5 000 décès par an.

Ces chiffres ne doivent cependant pas faire oublier le bénéfice thérapeutique majeur de ces traitements, et la crainte des complications ne devrait pas priver les patients susceptibles d'en bénéficier.

Sujet de thèse :

L'une des façons de sensibiliser les médecins à ce problème, est de leur souligner que l'anticoagulation est une question qui les concerne, car le nombre de leurs patients anticoagulés est plus important qu'ils ne l'imaginent. Par ailleurs, il n'existe pas d'étude sur la prévalence des patients sous anticoagulants rencontrés en médecine générale.

Cette thèse précisera aussi le type de prise en charge et de suivi de l'anticoagulation que les médecins investigateurs proposent à leurs patients.

Elle s'attachera également à mettre en évidence la charge de travail générée par les patients sous anticoagulants (téléphone, fax...).

Méthode :

Durée : recueil des données sur 14 jours travaillés.

Tableau : sert à comptabiliser :

- le nombre total de patients vus en visite et en consultation,
- parmi eux, le nombre de patients anticoagulés per os vus dans la journée travaillée,
- le nombre de coups de téléphone dédiés strictement à l'anticoagulation (équilibre, ...).

Questionnaire : à remplir pour chaque patient anticoagulé rencontré, il précise le type de prise en charge et le suivi de l'anticoagulation.

Je vous remercie par avance pour l'aide que vous voudrez bien m'apporter dans la réalisation de ma thèse, et je reste naturellement à votre disposition pour toute précision supplémentaire que vous pourriez souhaiter.

Bien confraternellement,

Mélanie HERREROS

Directeur de thèse : Pr. Dominique HUAS

Président de thèse : Pr. Ludovic DROUET

- Fiche à remplir pour chacun des patients inclus
- **Ce patient prend un médicament anticoagulant per os** oui non (*si non STOP!*)
- **Ce patient a déjà été inclus dans l'étude** oui non (*si oui STOP!*)
- **Initiales du patient :** _____ **Date de la rencontre (JJ/MM) :** _____
- **Age du patient** _____
- **Habituellement, suivez-vous ce patient :** oui non
- **Patient vu** en consultation en visite
- **Motif de consultation :** Anticoagulation Cardiovasculaire Autre _____
- **Nom de l'anticoagulant :** Préviscan , Sintrom , Coumadine , autre _____
- **Cause(s) du Tt anticoagulant :** AC/FA, valvulopathie, maladie thromboembolique, autres _____
- **Depuis combien de temps le patient prend-il un traitement anticoagulant :**
année(s) _____ ou mois (si < à 1 an) _____
- **Qui a initié le Tt anticoagulant :** vous , cardiologue de ville , hôpital , autre
- **Qui adapte le Tt anticoagulant :** vous , cardiologue de ville , hôpital , clinique des anticoagulants , autre _____
- **Date du dernier INR :** ----/----- (JJ/MM) **Résultat du dernier INR :**
- **Comment recevez vous le résultat de l'INR :** Téléphone , Fax , visite ou consultation , entre 2 portes , autre _____ .
- **Périodicité actuelle de INR :** tous les 3 jours , hebdomadaire , bimensuelle , mensuelle , autre _____ .
- **Date du prochain INR :** dans 3 jours , dans une semaine , dans 2 semaines , dans 4 semaines , autre
- **Notez vous tous les INR dans le dossier médical de ce patient :** oui non
- **Comment communiquez vous avec ce patient pour l'adaptation (dose, date du prochain INR) :** vous appelez le patient , vous attendez qu'il vous appelle , C ou V , entre 2 portes , autre _____ .
- **Communiquez vous avec ce patient :** systématiquement à chaque résultat d'INR , ou seulement si l'INR nécessite une adaptation (ajustement de dose, date du prochain INR...) .
- **L'INR de ce patient est il habituellement stable :** oui non
- **Si non, souhaiteriez-vous être aidé pour son équilibration ?** oui non

BIBLIOGRAPHIE

1. Boneu B. Anticoagulants et leur maniement. *La revue du praticien* 1999; 49 : 1641-7.
2. Go As, Hylek Em, Phillips Ka, Changy, Henault Le, Selby Jv, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *JAMA* 2001; 285(18): 2370-5
3. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* Avril 2000; vol 320: 1036.
4. Conseil National de l'Ordre des médecins (2006). Démographie médicale française : situation au 1^{er} janvier 2006. *Etat des lieux*, Cnom, étude n°39-1.
5. Schved JF, De moerloose P, Jude B, Toulon P. Utilisation des AVK en pratique courante. *STV* 2000 : n°spécial 2, 26-39.
6. Chastagner M, Gault M, Aboyans V, Lacroix P. Qualité du suivi sur le long terme des traitements anticoagulants oraux. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005 ; 98 : 199-204.
7. AFSSAPS: Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement : étude 2000
<<http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/avk/etude2.htm>> ; étude de 2003
<<http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/avk/etude5.htm>> .
Dernière consultation le 15.05.2009.
8. Oger E, Mottier D. Indications des anticoagulants. *La Revue du Praticien* 1999 ; 49 : 648-653.
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 2001 Jun 13; 285(22):2864-70
10. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subset of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French cardiologist, Circulation* 1999; 99(23): 3028-3035.
11. Go As, Hylek Em, Borowsky Lh, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *Ann Intern Med* 1999; 131(12): 927-934.
12. RUIVARD M, BERGER C, ABDELLAZIZ A, et al. Physician compliance with outpatient oral anticoagulant guidelines in Auvergne, France. *J GEN INTERN MED* 2003; 18: 903-907.

13. Hutten Ba, Prins Mh. Duration of treatment with K antagonist in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane database syst rev* 2006; (CD001367).
14. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 470-8.
15. Beyth Rj, Quinn Lm, Landefeld Cs. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatient treated with warfarin. *Am.J.Med* 1998; 105(2):91-99.
16. URCAM - Union régionale des caisses d'assurance maladie. Ile-de-France. Surveillance des patients sous anti-vitamines K. Synthèse Avril 2004; <http://www.ile-de-france.assurance-maladie.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/gestionRisque/medicament/AVK/synthese_avk.pdf .> Dernière consultation le 03.06.2009.
17. HAS: Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles : prise en charge des surdosages en antivitamines k, des situations à risques hémorragiques, et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et milieu hospitalier. < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier .> Dernière consultation le 25/03/2009
18. Chiron B. Surveillance biologiques du traitement par AVK : enquête sur les pratiques et la coordination des soins entre les professionnels de santé en milieu urbain. *Thèse de médecine générale*. Université de Brest, 2009.
19. - Lecroart I, Sencey M, Dupuy Dupon C, et al. Traitement anticoagulant au long cours par anti-vitamine K. *Rev Prat Med Gen* 2005; 19: 235-8.
20. AFSSAPS: Suivi biologique du traitement par AVK, étude 2000 et 2003. <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/avk/etude3.htm>>. Dernière consultation le 15.05.2009.
21. Vogel T, Coriol V, Kaltenbach G, et al. Prospective study of oral anticoagulation control in 110 patient's very elderly hospitalized patients and risk factors for poll control. *La presse médicale* December 2008; 37, N°12: 1723-30.
22. Mahe I, Bal Dit Sollier C, Guru G, et al. Utilisation et suivi biologique des AVK en pratique courante : résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *La Presse Médicale* 2006 ; 35 : 1797-803.

23. Khan Ti, Kamali F, Kesteven P, et al. The value of education and selfmonitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126: 557-564.
24. Chatellier G, Colombet I, Degoulet P. An overview of the effect of computer-assisted management of anticoagulant therapy on the quality of anticoagulation. *Int J med Inf* 1998; 49(3): 311-320.
25. Poller L, Shiach Cr, Maccallu Pk, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998; 352(9139):1505-9.
26. Les cliniques d'anticoagulants (CAC). Impact médico-économique et aspects techniques. *La revue du praticien médecine générale*, numéro spécial, 2001.
27. Leger P, Cambus Jp, Boneu B, Boccalon H. les cliniques d'anticoagulants. *STV* 2003 ; 15 : 288-290.
28. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet* August 1996; vol 348: 423-8.
29. Chiquette, E, Amato Mg, Bussey Hi. Comparaison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care cost. *Arch Intern Med* 1998; 158(15):1641-7.
30. Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller Jm, et al. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements oraux en médecine de ville : résultats à 5 ans. *Revue de Médecine Interne*, 17 mars 2009.
31. Souto Jc, Jandula Bm, Monteserra M, et al. Results from the ACOA study(alternative control of oral anticoagulant treatment) : A Spanish experience. *European congress of cardiology*, Berlin, septembre 2002.
32. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino M, et al. Self monitoring of oral anticoagulation: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404-11.
33. Cromheecke M, Levi M, Colly L, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *The Lancet* July 2000; vol 356: 97-102.
34. Ansell J, Jacobson A, Levy J, et al. Guidelines for implemantation of patient self- testing and patient self-management of oral anticoagulation. *Int J Cardiol* 2005; 99: 37-45.

35. Beyth Rj, Quinn L, Landefeld Cs. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687-695.
36. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. improvement of prognosis by home prothrombin estimation in patient with life-long anticoagulant therapy. *Eur heart J* 1996; 17(sup): 230.
37. White H, Korfer R. INR self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 44-48.
38. Ansell Je, Patel N, Ostrovsky D. et al. Long term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2185-9.
39. Dequin P, Mercier E. Les AVK entre hémorragie et thrombose. *La revue du praticien Médecine générale* Septembre 2001 ; Tome 15, n°546 : 1563-7
40. Dubhghaill Ct, Moonen L, O'loughlin A, et al. Implementation of anticoagulation guidelines in general practice: a practice report. *Irish medical journal* Nov 2003; vol 96, n°10: 296-298.
41. Mukhopadhyia D, Gokulkrishna L, Jones P, et al. Audit of anticoagulation control: a comparison between the performance of hospital anticoagulation clinic and general practice. *Clinical medicine* March 2002; vol 2: 169.
42. Wilson S, Wells P, Kovacs M, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* Aug 2003; 169(4): 293-8.
43. Blann A, Fitzmaurice D, Lip G. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ* Jan 2003; vol 326: 153-156.
44. Holm T, Deutch S, Lassen J, et al. Prospective evaluation of the quality of oral anticoagulation management in an outpatient clinic and in general practices. *Thrombosis research* 2002; 105: 103-8.
45. Casey M, Hanley K. A measurement of the efficacy of anticoagulation monitoring in a general practice based setting. *Irish medical journal* September 2001; vol 94, n°8: 245-6.
46. Holm T, Lassen Jf, Husted Se, et al. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *J Intern Med* October 2002; 252(4): 322-331.
47. Ansell Je. Oral anticoagulant therapy-50 years later. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153: 586-596.

48. Besse B, Lacotte J, Tabet Jy. Cardiologie vasculaire .2°Edition vernazobres .Grego. Internat 2000, PARIS : 377-388.
49. Laurent M, Guillo P, Abang-Menie B, et al. Risque hémorragique sous antivitamine K : Importance de la surveillance et de l'information du patient. *Presse Médicale* 1995; 24, 34: 1621.
50. Bentolila S, Radenne S, Horellou Mh, Conard J, et al. Complications hémorragiques des traitements antivitamine K. *Journal des maladies vasculaire* 1995; 20: 95-101.
51. Bal dit Sollier C, Cambus Jp, Mahe I, Drouet L. Utilisation de l'INR dans les traitements par AVK. *Le concours médical* 2005 ; n°30 : 1697-9.
52. Bal dit Sollier C, Cambus Jp, Mahe I, Drouet L. Conduite pratique d'un traitement par antivitamine K. *le concours medical* 2005 ; n°30 : 1702-7.
53. Lancaster Tr, Singer De, Sheenan Ma. The impact of long term warfarin therapy on quality of life: evidence from a randomised trial. *Archives of internal medicine* 1991; 151: 1944-9.
54. AFSSAPS. Dossiers AVK. < <http://www.afssaps.fr>. > Dernière consultation le 11.02.2008.
55. Levine Mn, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagula treatment. *Chest* 1998; 114: 515-523.
56. Bates Sm, Ginsberg Js. Bleeding after initiation of anticoagulants therapy for deep vein thrombosis. *Am.J.Med* 1999; 107: 517-518.