

**UNIVERSITE PARIS DIDEROT-PARIS 7  
FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2012

n°

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE  
DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

**Mr Adrien ZAKINE**  
Né le 31/03/1984 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 12 Novembre 2012

**ARTICULATION ENTRE MEDECINE DE  
VILLE ET HOSPITALIERE DANS LE  
CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DES  
SURDOSAGES EN AVK**

Président de thèse : **Professeur Patrick PLAISANCE**

Directrice de thèse : **Docteur Aline SANTIN**

**DES de Médecine Générale**



## **Remerciements :**

Au Professeur Patrick Plaisance, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Professeur Bertrand Renaud, pour faire partie de ce jury et pour son aide statistique ; pour avoir toujours été à l'écoute de mes projets.

Au Professeur Raynaud-Simon, pour faire partie de ce jury et représenter le domaine de la médecine générale et de la gériatrie.

Au Docteur Aline Santin, ma directrice de thèse, pour son aide précieuse et ses conseils avisés ; pour avoir été au début et à la fin de ce projet, et pour être celle sur qui on peut compter.

A Mme Catherine Matheron, pour son aide logistique et son implication.

A mon maître de stage, le Docteur Serge Joly, pour m'avoir initié à la médecine de ville dans son cabinet de Survilliers ; pour les visites à domicile en décapotable.

A mes anciens, mes actuels et mes futurs collègues ; pour partager la même passion de la médecine.

A mes parents, pour la confiance que vous placez tous les jours en moi. J'espère être à votre hauteur et que vous soyez fier de moi.

A ma sœur, la plus belle personne que je connaisse.

A Julie, pour ta gentillesse et ta patience infinie.

A tout le reste de ma famille qui est indénombrable, merci de ne plus me demander d'ordonnance.

A Jonathan et à Lyor, vous êtes mes frères.

A mes anciens co-internes de Meaux, de Mondor, de Lariboisière et de Poissy, pour être vraiment déjantés.

A tous mes amis, pour être là dans les bons et les mauvais moments.

# **TABLE DES MATIERES :**

<b><u>LISTE DES ABBREVIATIONS</u></b>	<b>6</b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b>7</b>
<b><u>PREMIERE PARTIE : Les Antivitamines K</u></b>	
<b>1. Pharmacologie des AVK :</b>	<b>8</b>
a) Mécanisme d'action	
b) Molécules disponibles	<b>9</b>
<b>2. Utilisation des AVK :</b>	
a) Indications	<b>10</b>
b) Epidémiologie	
c) Scores d'initiation des anticoagulants	<b>11</b>
<b>3. Surveillance des AVK :</b>	
a) Surveillance biologique	<b>12</b>
b) Education du patient et surveillance clinique	<b>13</b>
<b>4. Surdosage et complications hémorragiques :</b>	
a) Epidémiologie :	<b>14</b>
b) Facteurs de risque de surdosage et score	<b>15</b>
c) Gravité	<b>18</b>
d) Prise en charge	<b>19</b>

## **DEUXIEME PARTIE : Présentation de l'étude**

<b>1. Contexte</b>	<b>20</b>
<b>2. Matériel et méthode :</b>	<b>20</b>
a) Description de l'étude	
b) Sélection des patients	
c) Recueil des données	
<b>3. Résultats :</b>	<b>26</b>
a) Description de la population totale	<b>28</b>
b) Description du sous-groupe « suspicion de surdosage »	<b>39</b>
c) Comparaison entre le sous-groupe « suspicion de surdosage » et le sous-groupe « découvertes fortuites de surdosage »	<b>45</b>
<b>4. Discussion :</b>	
a) Analyse des résultats	<b>50</b>
b) Biais et limites	<b>54</b>
c) Solutions pour l'amélioration de l'éducation et du suivi	<b>56</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b>60</b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b>62</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>76</b>

## **LISTE DES ABBREVIATIONS :**

AAS : Acide Acétylsalicylique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamines K

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation

CAC : Cliniques d'Anticoagulants

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CESTA : Centre de Surveillance des Traitements Antithrombotiques

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CREATIF : Centre de Référence et d'Evaluation des Antithrombotiques d'Ile de France

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

INR : International Normalized Ratio

ISAM : International Study of Anticoagulation Management

ISAR : Instrument de Screening des Aînés à Risque

MMS : Mini Mental score

OBRI : Outpatient Bleeding Risk Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPSB : Fraction du Plasma contenant la Prothrombine, la Proconvertine, le facteur Stuart et le facteur antihémophilique B

SAU : Service d'Accueil des Urgences

URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

## **INTRODUCTION :**

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés depuis 1941 dans le cadre de la prévention et du traitement des pathologies thromboemboliques. Ils ont permis de réduire considérablement le risque de récurrence et de mortalité des accidents emboliques et des thromboses veineuses et artérielles [1].

Toutefois, leur maniement reste délicat et expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée au surdosage et la thrombose liée au sous-dosage [*Annexe 1*].

Du fait de cet enjeu majeur de santé publique, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) depuis 1990, s'est engagée dans un programme d'évaluation et de prévention des risques médicamenteux et iatrogènes évitables, en faisant un de ses axes prioritaires de prévention. L'objectif de l'AFSSAPS a toujours été de renforcer la coordination des soins, l'information et l'éducation thérapeutique des patients pour ainsi améliorer la prise en charge globale et diminuer les coûts liés aux mauvaises pratiques.

# PREMIERE PARTIE

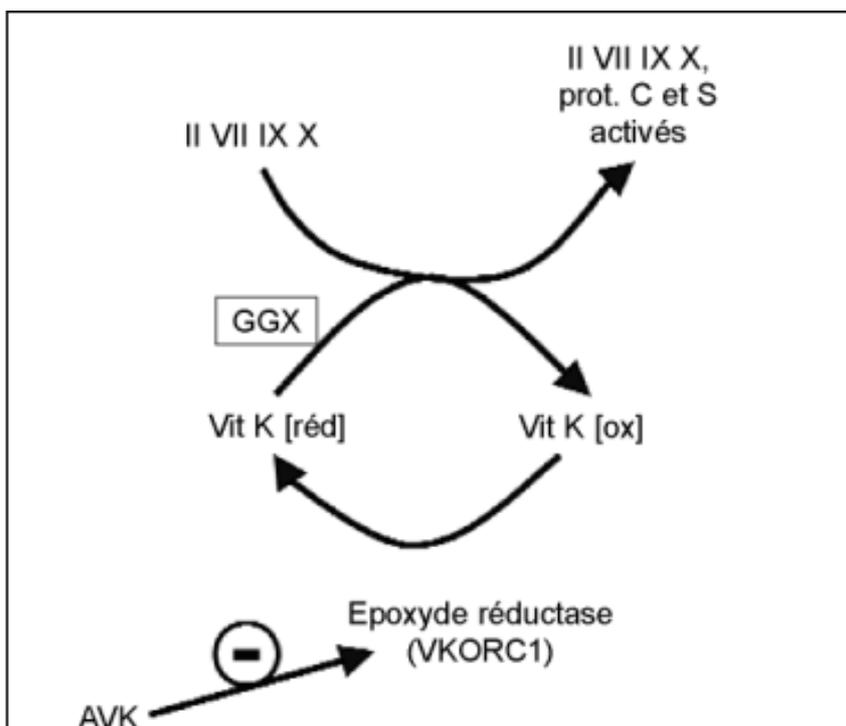
## Les Antivitamines K

### 1. Pharmacologie des AVK

#### a) Mécanisme d'action :

La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (20%) ou synthétisée par la flore intestinale (80%), vitamine dont l'absorption est étroitement liée à la fonction biliaire.

Les AVK sont administrés par voie orale et ont pour action de bloquer la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et d'empêcher la régénération de la forme réduite de la vitamine K, forme qui intervient dans la synthèse de certains facteurs de la coagulation (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B, les protéines C et S, facteur II, VII, IX, X) en protéines actives [Annexe 2]. Les AVK ont ainsi une action indirecte sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants et inhibent la coagulation.



## **b) Molécules disponibles :**

Les AVK sont commercialisés dans le monde depuis plus de 60 ans. La première molécule apparue sur le marché pharmaceutique a été la Phénindione (Pindione®) en 1952.

Elle fut suivie de l'Acénocoumarol (Sintrom®) en 1959, bien que cette molécule n'ait reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France qu'en 1990. La Warfarine (Coumadine®) ayant l'AMM depuis 1977, est la première molécule utilisée Outre-Atlantique et dans le monde, elle est le sujet de la majorité des études internationales. Citons encore le Tiocoumarol (Apegmone®) apparue sur le marché en 1978.

Depuis 1988, la Fluindione (Previscan®) a reçu l'AMM en France et depuis elle y est devenue l'AVK majoritairement utilisé avec un total de 7618 remboursements recensés en 2011 soit 81.4% des bénéficiaires [2].

Les molécules commercialisées actuellement en France sous forme orale sont :

- Acénocoumarol (selon le dosage Sintrom®, 4 mg et Minisintrom®, 1 mg)
- Warfarine (Coumadine®, 2 mg et 5 mg)
- Fluindione (Previscan®, 20 mg)

La Pindione® ainsi que l'Apegmone® ne sont plus commercialisées depuis 2004.

Selon la molécule utilisée, la demi-vie d'action est de 8 à 45 heures, l'équilibre du traitement par AVK demandant plusieurs jours [Annexe 3].

## **2. Utilisation des AVK**

### **a) Indications :**

Les indications des AVK sont nombreuses [3] :

- prévention et traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire,
- prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (troubles du rythme, valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires),
- prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués.

Les trois molécules citées précédemment (acénocoumarol, warfarine, fluindione) ont l'AMM pour toutes ces indications.

### **b) Epidémiologie :**

En 2011, en France 1.8 % de la population était sous AVK soit 1.1 million de personnes. D'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles [2], la consommation annuelle des AVK n'a cessé d'augmenter depuis 10 ans, le nombre total de boîtes et de doses administrées ayant doublé entre 1996 et 2007 [Annexe 4].

Les sujets âgés de 75 ans et plus sont les plus exposés à ce type de molécule, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK ; l'âge moyen des utilisateurs d'AVK étant de 72,5 ans dont 51,7 % d'hommes. Les mêmes sources révèlent que 7,5% des patients utilisateurs d'AVK ont eu au moins une co-prescription d'antiagrégants plaquettaires sur la période étudiée (une seule co-prescription pour 85% des patients, deux co-prescriptions pour 12%).

### **c) Scores d'initiation des anticoagulants :**

Les anticoagulants oraux sont le plus souvent débutés en milieu hospitalier spécialisé (95%).

Toutefois, en médecine de ville le médecin généraliste instaure régulièrement ce type de traitement tout en assurant dans 90% des cas le suivi, le renouvellement de l'ordonnance et l'éducation du patient [4].

Leur initiation dépend de multiples facteurs. Néanmoins, il existe des outils de stratification de risque thromboembolique dont le plus communément utilisé dans le cadre de la fibrillation auriculaire depuis plus de dix ans est le score CHADS 2 [5] [Annexe 5]. Ce score comprend 5 items : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle (HTA), âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). A chacun de ces items il est attribué un nombre de points dont l'addition établit un niveau de risque thromboembolique « faible », « modéré » ou « élevé ». Ce score CHADS 2 tend à être remplacé depuis 2010 par le score CHADS2DS2-VASc modulant le risque selon l'âge (âge  $>65$  ans ou  $>75$  ans) et comprenant deux autres facteurs de risque emboliques : le sexe féminin, la notion de pathologie vasculaire [Annexe 6].

Ces scores CHADS 2 et CHADS2DS2-VASc permettent notamment de choisir entre instaurer un traitement par acide acétylsalicylique (AAS) ou par AVK [Annexe 7]. L'AAS réduit le risque thromboembolique d'environ 22% et la warfarine d'environ 67%. Toutefois, tous les patients ne nécessitent pas une anticoagulation d'autant que le traitement par warfarine s'accompagne d'un risque de saignement annuel allant jusqu'à 4% [6]. Ces scores d'initiation thérapeutique ne prennent pas en compte le risque hémorragique et doivent donc être associés à d'autres outils décisionnels tels le score OBRI ou RIETE que nous aborderons ci-après (paragraphe 4b « facteurs de risque de surdosage et scores »).

Un nouveau logiciel d'aide à la prescription des AVK a d'ailleurs été développé en France [7]. Plus de 18 000 médecins en étaient déjà équipés en 2008 et dans une enquête menée en

avril/mai 2008 par la revue Impact Médecine, 68% des médecins interrogés ont déclaré utiliser cet outil ; 81% ont déclaré qu'il les aidait à mieux équilibrer leurs patients, et près de 92% des médecins interrogés pensaient l'utiliser à l'avenir.

### **3. Surveillance des AVK**

#### **a) Surveillance biologique :**

La surveillance biologique du traitement par AVK repose sur le dosage du temps de Quick également exprimé en « taux de prothrombine ».

Le temps de Quick est un temps de coagulation. Il est obtenu en ajoutant du « facteur tissulaire » ou thromboplastine (extrait de cerveau animal) et du calcium au plasma, en temps normal il est de 12 secondes. Chez un patient sous AVK la coagulation étant inhibée, le temps de Quick est allongé. Par exemple, s'il est 4 fois supérieur à la normale, on peut dire que l'activité de la thromboplastine est de 0.25 par rapport à la normale : on dit alors que le " taux de prothrombine " est de 25%.

Toutefois, le temps de Quick est très dépendant du type de thromboplastine utilisé. En 1983, afin de rendre les temps de coagulation aussi comparables que possible, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a approuvé une thromboplastine standard et chaque producteur de thromboplastine doit calibrer celle-ci sur la base de la norme de l'OMS.

L'INR (International Normalized Ratio) permet ainsi d'exprimer l'action des AVK en tenant compte du type de thromboplastine correspondant à une sensibilité donnée.

La détermination de l'INR prend ainsi en compte un index international de sensibilité (ISI) :

$$\text{INR} = (\text{temps de Quick du patient} / \text{temps de Quick normal}) \times \text{ISI}$$

A présent la surveillance repose sur le dosage de l'INR, qui est identique quel que soit le laboratoire d'analyse et le type de thromboplastine utilisé.

## **b) Education du patient et surveillance clinique :**

L'éducation dispensée lors d'entretiens individuels ou collectifs comprend :

- l'information sur la pathologie chronique du patient et les spécificités du traitement (risques, interactions, surveillance et adaptation des posologies)
- la mise en situation
- la remise d'un carnet de surveillance

L'INR est notamment soumis à de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires [8] [9] que le patient et le médecin se doivent de connaître.

Cette prévention a pour but de limiter les risques liés aux effets secondaires des AVK en sachant comment réagir selon les situations. Evidemment, il existe des phénomènes intercurrents non prévisibles comme la décompensation d'une comorbidité (insuffisance rénale, cardiaque, hépatique ou thyroïdienne), les AVK étant métabolisés au niveau hépatique et éliminés par voie urinaire.

Le principal risque des AVK étant le saignement, les patients et leurs médecins doivent être vigilants dès l'apparition d'une hémorragie, même mineure (gingivorragies, hématomes cutanés, règles anormalement abondantes, rectorragies...). Même en l'absence d'hémorragie extériorisée, certains signes (asthénie, dyspnée d'effort, pâleur, céphalée ou malaise) reflètent une spoliation sanguine plus ou moins brutale faisant craindre une hémorragie. De plus en plus de moyens sont mis à disposition des acteurs de santé pour informer les patients et les conseiller, allant de fiches standardisées [10] au carnet de surveillance fondé sur les recommandations de la Fédération Française de Cardiologie [11] [Annexe 8-9].

Ce carnet de surveillance comprend les informations importantes sur le traitement anticoagulant et permet de noter les INR pour un meilleur suivi. En 2006, les données françaises relevées durant l'étude ISAM (International Study of Anticoagulation Management) ont montré que seulement 3% des patients recevaient un carnet [12].

## **4. Surdosage et complications hémorragiques**

### **a) Epidémiologie**

En 1998, une première étude menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a estimé à 13% les hospitalisations dues aux effets secondaires hémorragiques des AVK soit 17 000 hospitalisations par an [13]. Cette étude a notamment montré que plus de la moitié des évènements indésirables graves liés aux anticoagulants était évitable car due à un problème de pratique (utilisation non conforme aux indications et recommandations), l'autre moitié aux effets indésirables propres au médicament dans des conditions normales d'emploi. Le coût de ces hospitalisations représente entre 600 et 750 millions d'euros/an [14]. Ces constats ont incité à relancer une campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK en impliquant tous les professionnels de santé concernés.

En 2004, l'Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins (ENEIS) a confirmé ces données et noté que 37% des évènements indésirables graves iatrogènes étaient dus aux médicaments anticoagulants. Les personnes âgées de 65 ans et plus étant plus majoritairement concernées [15].

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) réalisée en 2007 et également diligentée par les CRPV a permis d'estimer globalement à 3,6% la proportion d'hospitalisations dues à des médicaments parmi lesquels les AVK représentaient 12,3% [16]. Ainsi donc, malgré les efforts en terme d'information et de prévention, les accidents hémorragiques liés aux AVK représentent toujours la première cause d'accident iatrogène responsable d'hospitalisation depuis l'audit réalisé par le centre de pharmacovigilance en 1998.

## **b) Facteurs de risque de surdosage et scores**

L'instauration d'un traitement par AVK, indépendamment de l'indication thérapeutique pure, doit prendre en compte le contexte médico-social, la présence de troubles cognitifs, les comorbidités éventuelles... Ainsi, a-t-il été démontré que certaines conditions augmentaient le risque de saignement : l'HTA mal contrôlée, la prise d'antiplaquettaires ou d'anti-inflammatoires, les antécédents (ATCD) de saignement, un INR fluctuant, le sexe féminin, la polymédication, l'âge [6] [17].

Avant de débiter le traitement il faut donc peser la balance bénéfice-risque et considérer l'ensemble des facteurs de risque hémorragique du patient :

- L'environnement socio-économique : certaines études américaines ont montré que les doses d'AVK pour maintenir un INR stable devaient être réduites chez les patients d'origine Africaine ou Indo-asiatique [18]. De plus, une étude anglaise a montré que les personnes d'origine ethnique différente de la population locale (afro-caribéens et indo-asiatiques) semblaient plus à risque de saignement de part leur difficulté de compréhension du traitement et du suivi [19].
- La polymédication : c'est un facteur primordial de risque hémorragique, notamment chez la personne âgée, induisant une mauvaise observance. Elle peut être définie de façon qualitative (médicaments inappropriés) ou quantitative (nombre de médicaments par jour ou par prise simultanée). Le seuil retenu dans la littérature varie selon les auteurs :
  - 3 médicaments simultanés : le risque devient significatif, ce chiffre est utilisé comme valeur seuil dans le score ISAR (Instrument de Screening des Aînés à Risque) [20]
  - 5 médicaments simultanés : nombre pivot au-delà duquel les risques d'effets indésirables sont fortement accrus [21] et à partir duquel le taux d'observance chute sous les 50% [22].

- L'âge : c'est le facteur de risque soumis au plus grand débat.

Les études spécifiques à la personne âgée sont récentes, plusieurs études pharmacologiques ayant souligné l'augmentation du risque hémorragique en fonction de l'âge notamment après 60 ans et plus encore après 80 ans [23]. D'autres études nuancent ce risque en y opposant la menace thromboembolique [24] et le fait que certaines craintes à la prescription (le risque de chute, l'âge en lui-même) ne sont pas fondées [25]. Il est toutefois certain que l'âge avancé s'accompagne de spécificités de prescription [Annexe 10]. Ainsi l'AVK le mieux adapté chez la personne âgée selon la littérature semble être la warfarine (Coumadine®) du fait des effets immuno-allergiques moindres et de la forme galénique sécable en deux, par opposition à la fluindione (Previscan®) majoritairement prescrit en France et sécable en quatre [26]. De plus, l'AFSSAPS recommande de débiter à une dose diminuée de moitié comparativement aux personnes jeunes [27].

- La pharmacogénétique : c'est un élément d'étude actuel. Le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) est le principal enzyme impliqué dans la production de métabolites hydroxylés par voie hépatique et l'élimination des anticoagulants. Selon que les patients sont « métaboliseurs » lents ou rapides, la dose de médicament sera ainsi différente pour atteindre une anticoagulation efficace car la concentration plasmatique du médicament dépend de la vitesse de métabolisation [28].

- L'éducation : c'est un facteur de risque décisif. L'étude ISAM [16] a été menée pour évaluer l'utilisation des AVK et la qualité du suivi biologique en pratique médicale courante, ceci afin de préciser les mesures à apporter pour améliorer leur bon usage et leur rapport bénéfice/risque. Les patients de cette étude déclaraient, après entretien avec le médecin, ne pas être informés sur leur traitement dans 18% des cas, 44% ne connaissaient pas leur INR cible et 66% ne savaient pas qu'un saignement devait les alerter [29]. En 2003, les données de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) ont par ailleurs mis en évidence

que les laboratoires d'analyses médicales avaient déclaré ne pas être informés de l'indication des AVK et de la valeur cible de l'INR, respectivement dans 55,8% et 22,9% des cas [13].

#### Scores de risque hémorragique:

Certains scores, comme le « Outpatient Bleeding Risk Index » (OBRI) [Annexe 11], ont été proposés pour prédire le risque hémorragique en se basant sur l'âge, la fonction rénale, les antécédents de saignement gastro-intestinal, d'infarctus du myocarde, de diabète, d'anémie, d'accident vasculaire cérébral [30] [31].

En 2008, l'équipe de Ruiz-Gimenez a proposé le score « RIETE » comprenant quatre critères cliniques (saignement récent, cancer, embolie pulmonaire, âge >75 ans) et deux critères biologiques (créatininémie supérieur à 110  $\mu\text{mol/l}$ , anémie <13 g/dl ou 12 g/dl selon le sexe masculin ou féminin), tandis que Pisters a développé en 2010 le score « HAS-BLED » comprenant 7 items : âge >65 ans, ATCD d'HTA, d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie, anomalie de la fonction rénale ou hépatique, INR instables et intégrant également la notion de toxicomanie ou d'alcoolisme chronique [32] [Annexe 12].

Ces scores bien que méconnus en médecine générale, ont également pour but de freiner les prescriptions à risque.

## c) Gravité

Les hospitalisations sont souvent causées par un déséquilibre du traitement. C'est pourquoi la plupart des études de suivi ont pour principal objectif de mesurer le temps passé dans la zone thérapeutique (correspondant à l'INR cible), le risque hémorragique augmentant avec la valeur de l'INR. Il est admis actuellement que le risque devient notable à partir d'un INR supérieur à 5, certains le jugeant significatif à partir de 6 [33] [34], ces études ont d'ailleurs contribuées à fixer la valeur limite à l'utilisation des antidotes par l'HAS [35].

Dans le cadre d'un traitement par AVK, une hémorragie grave ou potentiellement grave a été définie par l'HAS en 2008 par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle ou endoscopie ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave [36].

Les études récentes ajoutent également un critère qui est « la perte d'au moins 2 points d'hémoglobine ou nécessité de transfuser 2 culots globulaires ou plus ».

## d) Prise en charge

La conduite à tenir en cas de complication du traitement par AVK est bien codifiée et régulièrement remise à jour par l'HAS, dont la dernière recommandation date de 2008.

Il convient de distinguer deux cas de figures différents :

1°/ En cas de surdosage asymptomatique (15-30%) ou d'hémorragie non grave, les mesures recommandées dépendent de l'INR cible et de l'INR mesuré :

- chez les patients dont la cible thérapeutique est entre 2 et 3, un surdosage minime doit conduire à un saut de prise médicamenteuse et un INR supérieur à 6 doit aboutir à l'arrêt du traitement et la prise de vitamine K orale
- pour les patients dont l'INR thérapeutique est plus élevé, un surdosage minime ne modifiera pas le traitement habituel alors qu'un surdosage supérieur à 6 doit mener à un avis spécialisé [Annexe 13]

2°/ En cas d'hémorragie grave : une prise en charge hospitalière est recommandée.

L'objectif est d'obtenir rapidement un INR inférieur à 1,5 en utilisant la vitamine K par voie orale (voie intraveineuse si nécessaire) et le concentré de complexe prothrombinique (CCP) aussi appelé PPSB [Annexe 14].

Les doses de vitamine K à administrer sont un sujet de débat actuel [37] [38] [39] [40].

Dans tous les cas il convient de rechercher la cause du surdosage ou du saignement et de la traiter.

Le délai de contrôle de l'INR dépend de la gravité de la situation, en règle générale il sera contrôlé le lendemain en cas de prise en charge ambulatoire, et plutôt 6 à 8 heures après la prise de vitamine K en milieu hospitalier.

# **DEUXIEME PARTIE**

## **Présentation de l'étude**

### **1. Contexte :**

La prévalence des patients sous AVK ne cesse de croître depuis plusieurs années, induisant une évolution des pratiques assortie d'une réflexion sur leur gestion optimale.

L'éducation du patient, rôle du médecin ayant instauré le traitement, doit être déterminante pour le patient en cas de surdosage ou d'accident hémorragique. Le suivi optimal de la chaîne de soins serait la gestion des surdosages non graves en ambulatoire ; le recours aux services d'urgence pour les situations à risque élevé ou accidents vrais.

Aussi, nous a-t-il semblé intéressant d'élaborer une étude sur les patients consultant aux urgences, avec un surdosage avéré en AVK, afin de déterminer quel avait été le parcours de soins.

### **2. Matériel et méthode :**

#### **a) Description de l'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée au service d'urgences du CHU Henri Mondor sur une période de 4 mois (du 1<sup>er</sup> Mars 2012 au 30 Juin 2012 inclus).

L'objectif principal était d'identifier si la venue aux urgences des patients présentant un surdosage en AVK était appropriée ou non.

Les objectifs secondaires étaient :

- de définir les caractéristiques de la population en surdosage aux urgences
- définir si les ATCD du patient avaient une incidence sur sa venue aux urgences

## **b) Sélection des patients**

### **Critères d'inclusion des patients :**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- les patients âgés de 18 ans et plus,
- ayant consulté entre le 1<sup>er</sup> mars 2012 et le 30 juin 2012 inclus,
- pour lesquels le dosage de l'INR réalisé à l'arrivée aux urgences était strictement supérieur à 3 ;
- patients ou entourage répondant au questionnaire téléphonique standardisé à distance du premier passage (appel à 5 mois).

### **Critères d'exclusion :**

Les critères d'exclusion primaire étaient les suivants :

- patients mineurs
- patients ayant un INR normal selon les recommandations actuelles [36] [41] [42]

*[Annexe 15]* car adapté à la pathologie pour laquelle l'AVK était prescrit

Les critères d'exclusion secondaire lors de l'appel téléphonique étaient les suivants :

- patients non joignables par téléphone
- patients décédés

## **Identification des patients**

La première phase de l'étude était d'identifier, de manière informatisée, via le laboratoire d'hémostase, tous les patients ayant consulté aux urgences sur les quatre mois de l'étude et pour lesquels le dosage de l'INR à l'arrivée aux urgences était strictement supérieur à 3.

Un INR supérieur à 3 mais inférieur à 4,5 ( $3 < \text{INR} < 4,5$ ) était considéré comme non pathologique si l'indication de l'AVK était conforme à la cible thérapeutique inerrante à la pathologie thromboembolique.

(exemple : INR à 3,5 pour un patient sous AVK pour une valve mitrale mécanique et dont la cible est entre 3 et 4,5).

Nous avons ensuite distingué 2 sous-populations :

- les patients dont l'INR a été dosé du fait d'une suspicion clinique de surdosage à savoir les patients consultant pour les motifs suivants : hémorragie extériorisée, anémie et surdosage sur bilan biologique fait en ville,
- les patients dont le surdosage a été découvert de manière fortuite sur un bilan systématique.

## Méthodologie de l'étude

### Phase 1 :

Sélection informatisée

Patients avec INR>3 aux urgences

### Phase 2 :

Exclusion primaire

→  $3 \leq \text{INR} < 4,5$  jugé normal

Patients en surdosage AVK

**rappel téléphonique à 5 mois**

### Phase 3 :

Exclusion secondaire

→ Patients non joignables

→ Patients décédés

### Phase 4 :

Analyse des données

Patients inclus dans l'étude

Dosage de l'INR devant une suspicion clinique de surdosage

Dosage systématique de l'INR sans suspicion initiale de surdosage

## c) Recueil des données

Le recueil des données a comporté deux phases :

- une phase rétrospective via l'analyse du dossier informatisé du patient (logiciel URQUAL), dossier établi à l'arrivée du patient
- une phase de recueil à distance de la consultation, sur appel téléphonique 5 mois après le passage aux urgences, afin de déterminer le devenir secondaire du patient à l'issue de ce passage aux urgences. Le recueil été standardisée via l'utilisation d'une fiche type [Annexe 16]

Données recueillies de façon rétrospective lors de la consultation au service d'urgence:

### Données administratives :

- l'âge,
- le sexe,
- les coordonnées téléphoniques,
- le motif de consultation aux urgences,
- l'heure d'arrivée,
- le fait d'être adressé ou non et par quel acteur de santé (Maison de retraite, IDE, Médecin généraliste, spécialiste, Laboratoire d'analyses médicales)
- l'orientation (hospitalisation, sortie à domicile).

### Données thérapeutiques :

- la molécule AVK prise par le patient,
- l'indication de l'anticoagulation,
- les autres médicaments antiagrégants antiplaquettaires ou anticoagulants hépariniques pris par le patient
- le nombre de médicaments pris par jour,

- la notion d'utilisation d'antidote éventuelle aux urgences (vitamine K ou PPSB)

Données biologiques :

- la valeur de l'INR mesurée,
- la valeur de l'INR cible

Les données téléphoniques recueillies ont comporté :

- Existence ou non d'une barrière de la langue (mais communication possible)
- Antécédent de surdosage, de consultation ou d'hospitalisation pour surdosage sans accident hémorragique
- Antécédent d'accident hémorragique sous AVK
- Mode de suivi usuel pour le traitement par AVK : généraliste ou spécialiste
- Fréquence de la surveillance biologique
- Connaissance de l'indication du traitement AVK
- Connaissance de l'INR-cible
- Connaissance de la conduite à tenir en cas de surdosage (appel médecin, consultation aux urgences et/ou modification du traitement)

Au cas où le patient n'était pas à même de répondre (surdité, difficultés de compréhension, barrière de la langue, troubles cognitifs ou absence prolongée au domicile), le recueil téléphonique s'est fait auprès d'un proche connaissant le suivi médical du patient.

## **d) Analyse statistique**

L'analyse statistique a été faite à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives, du test de Student pour les variables quantitatives, et par une analyse de régression logistique pour l'analyse multivariée. Le seuil de significativité était défini par un  $p < 0,05$ .

### **3. Résultats :**

Le nombre de patients présentant un surdosage en AVK (INR >3) venus consulter entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 juin 2012 au service d'accueil des urgences a été de 122 patients.

Parmi ces 122 patients, 10 n'avaient pas de surdosage au regard de l'indication de la prise d'AVK réduisant la population à 112 patients. Les appels téléphoniques ont par la suite conduit à l'exclusion secondaire de 23 patients. En effet, 12 patients sont décédés (suite à la pathologie les conduisant aux urgences ou dans un second temps) et 11 sujets n'ont pu être joints pour participer à l'étude.

Au total, 89 patients consultant aux urgences et en surdosage ont donc été inclus.

Les 2 sous-groupes définis à savoir dosage systématique de l'INR et suspicion de surdosage comportaient respectivement 70 et 19 patients.

## FLOW CHART :

### Phase 1 :

Sélection informatisée

Patients avec INR>3 aux urgences (n=122)

### Phase 2 :

Exclusion primaire

INR thérapeutique (n= 10)

Patients en surdosage AVK (n=112)

### Phase 3 :

Exclusion secondaire

Patients non joignables (n=11)

Patients décédés (n=12)

Patients inclus dans l'étude

### Phase 4 :

Analyse des (n=89)

données

Dosage de l'INR pour suspicion clinique de surdosage

Dosage de l'INR sans suspicion de surdosage

(n = 19)

(n = 70)

## a) Description de la population totale :

Le ratio entre les hommes et les femmes était de 1,02 soit 45 hommes pour 44 femmes inclus.

L'âge moyen de la population était de 75 ans, avec des extrêmes de 20 à 95 ans.

L'âge médian était de 80 ans.

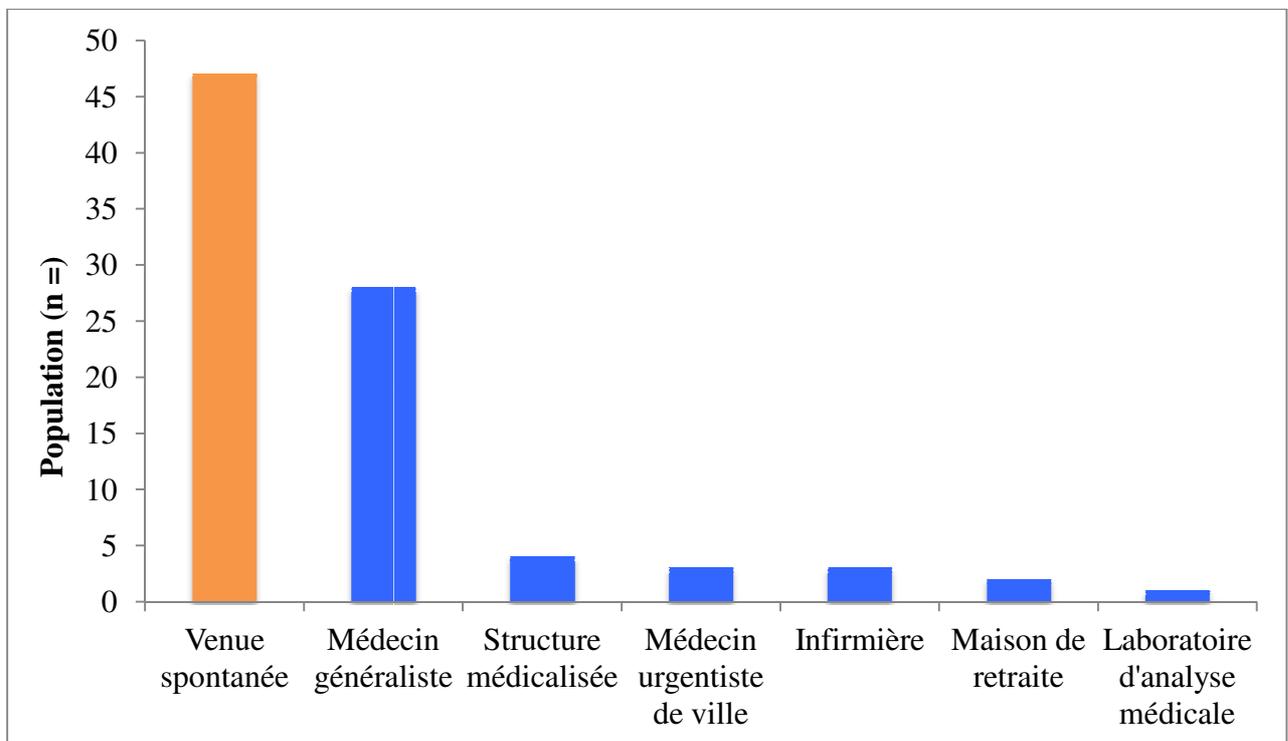
### Mode de venue aux urgences :

Les patients consultant aux urgences étaient en majorité venus spontanément.

En effet, 47 d'entre eux (52,8%) venaient d'eux mêmes, parmi lesquels 15 patients (16,8%) ont consulté de nuit (entre 20h et 9h).

Parmi les patients adressés : 28 l'étaient par leur médecin généraliste (31,5%), 3 par la maison de retraite (3,4%), 4 par une structure médicalisée (soins de suite, centre de dialyse) (4,5%), 3 par médecin urgentiste de ville (3,4%), 3 par l'infirmière à domicile (3,4%) et 1 par le laboratoire d'analyse médicale (1,1%).

### Graphique 1 : Mode de venue



La molécule AVK la plus prescrite était la fluindione avec la répartition suivante :

- 62 patients (69,7%) étaient sous fluindione (Previscan®),
- 20 patients (22,4%) sous warfarine (Coumadine®),
- 7 patients (7,9%) sous acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®).

**Tableau 1** : Répartition du type d'AVK utilisé parmi la population étudiée

<b><u>Anticoagulant oral</u></b>	<b><u>Population n=89 (%)</u></b>
<b>FLUINDIONE</b>	62 (69,7%)
<b>WARFARINE</b>	20 (22,4%)
<b>ACENOCOUMAROL</b>	7 (7,9%)

Les indications de mise sous AVK étaient les suivantes :

- 51 patients pour le traitement préventif des complications thromboembolique d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire (57,3%),
- 18 patients pour le traitement curatif d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire (20,2%),
- 9 patients du fait d'une prothèse valvulaire mécanique mitrale ou aortique (10,1%),
- 3 patients porteurs d'une valve et aux ATCD d'arythmie cardiaque (3,4%),
- 4 patients pour le traitement d'un infarctus du myocarde compliqué (4,5%),
- 2 patients pour le traitement préventif des complications thromboemboliques d'une cardiopathie valvulaire potentiellement emboligène (2,3%),
- 1 patient pour un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (1,1%), et 1 des patients n'avait pas d'indication évidente à la lecture rétrospective du dossier (1,1%).

**Tableau 2 : Indications du traitement par AVK**

<b>Indication AVK</b>	<b>Population n=89 (%)</b>
<b>Fibrillation/Flutter auriculaire</b>	51 (57,3%)
<b>Phlébite ou embolie pulmonaire</b>	18 (20,2%)
<b>Prothèse valvulaire mécanique</b>	9 (10,1%)
<b>Prothèse + Arythmie</b>	3 (3,4%)
<b>IDM compliqué</b>	4 (4,5%)
<b>Cardiopathie valvulaire</b>	2 (2,3%)
<b>SAPL</b>	1 (1,1%)
<b>Autre</b>	1 (1,1%)

Les sujets de l'étude consultaient aux urgences pour les motifs suivants :

- 18 patients pour « dyspnée » (20,2%),
- 17 patients pour « chute » (19,1%),
- 10 patients pour « hématome ou une hémorragie extériorisée » (11,2%),
- 6 patients pour « surdosage en AVK » décelé en ambulatoire (6,7%),
- 3 patients pour « anémie » (3,4%),
- 7 patients pour « malaise » (7,9%),
- 6 patients pour « infection documentée » ou « fièvre » (6,7%)
- autres motifs divers [« altération de l'état général » (5,6%), « douleur abdominale » (5,6%), « thrombopénie » (2,3%), « douleur thoracique » (2,3%), autre (9%)].

**Tableau 3 : Motifs de consultation**

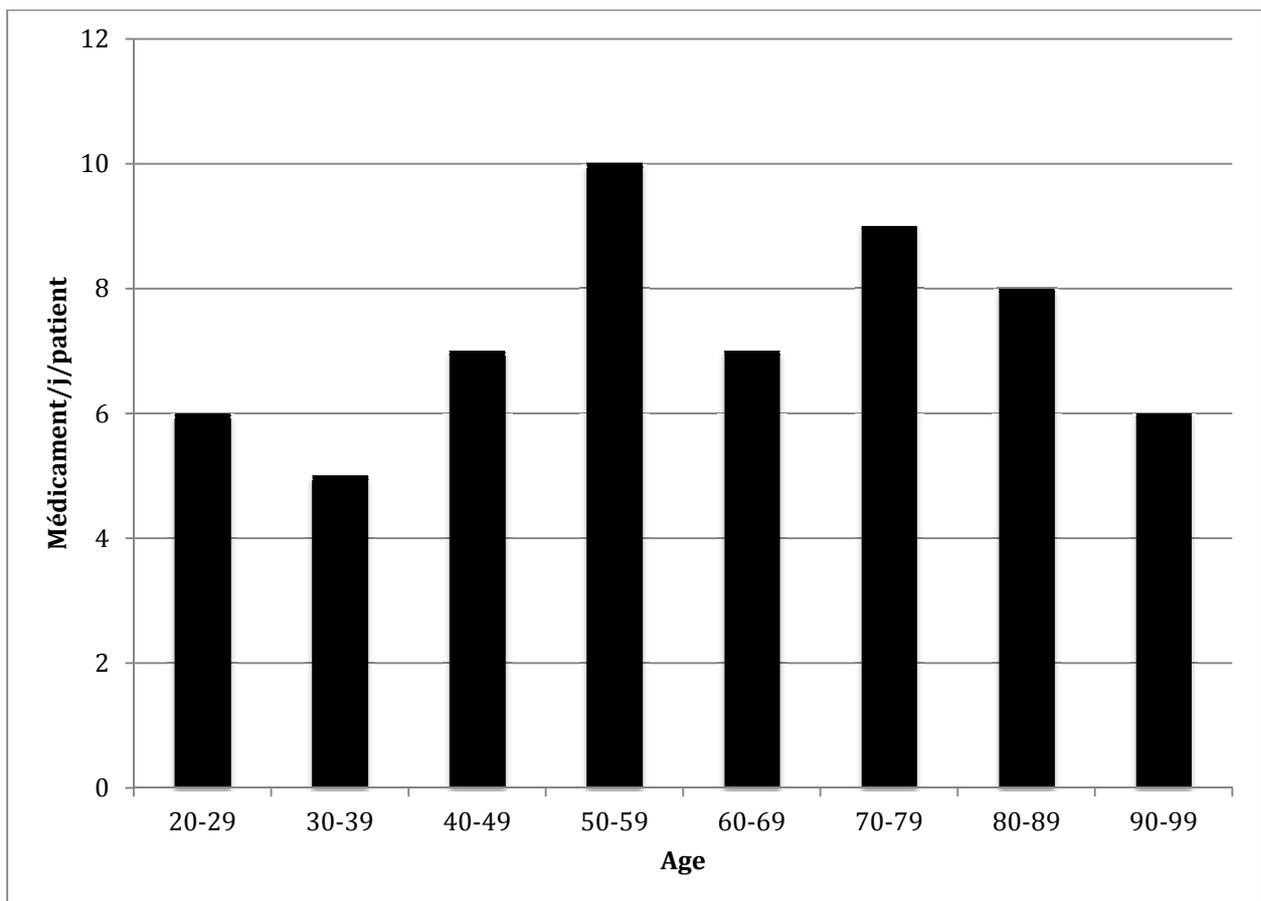
Motif de consultation	Population n = 89 (%)
<b>Dyspnée</b>	18 (20,2%)
<b>Chute</b>	17 (19,1%)
<b>Hémorragie</b>	10 (11,2%)
<b>Surdosage AVK</b>	6 (6,7%)
<b>Malaise</b>	6 (6,7%)
<b>Infection</b>	7 (7,9%)
<b>Douleur abdominale</b>	5 (5,6%)
<b>Altération de l'état général</b>	5 (5,6%)
<b>Anémie</b>	3 (3,4%)
<b>Thrombopénie</b>	2 (2,3%)
<b>Douleur thoracique</b>	2 (2,3%)
<b>Autre</b>	8 (9%)

### Consommation médicamenteuse :

Selon l'analyse des données recueillies informatiquement, la consommation moyenne était de 7,7 médicaments/jour par patient. Les extrêmes allant de 1 à 20 médicaments/jour, AVK compris.

L'analyse de la consommation de médicament par jour, selon les tranches d'âge est exposée dans le graphique ci-dessous. La tranche d'âge consommant le plus de médicament est celle des 50-59 ans, celle en prenant le moins est la tranche 30-39 ans.

**Graphique 2 : Consommation médicamenteuse quotidienne par patient selon les tranches d'âge**



Un traitement antiagrégant plaquettaire était associé aux AVK dans un quart des cas soit 23 patients (25,8%) et/ou à un traitement héparinique chez 2 patients (1,8%).

### **Prise en charge thérapeutique du surdosage aux urgences :**

#### Importance du surdosage décelé :

Dans cette étude, parmi les 89 patients en surdosage, 16 avaient un surdosage strictement supérieur à 5 et donc significativement à risque (18%).

Ces patients présentant un surdosage à risque n'étaient pas significativement plus âgés comparativement au reste des autres patients ( $p=0,0769$ ).

Dans certaines de ces situations, des antidotes étaient utilisés pour antagoniser l'effet des AVK. Ainsi, lors de la prise en charge aux urgences, un traitement par vitamine K a été instauré par le médecin dans 17 cas (19,1%). Le PPSB a quant à lui été utilisé en association à la vitamine K dans 4 cas (4,5%).

L'urgentiste utilisait plus souvent un antidote si le surdosage était à risque, à savoir lorsque l'INR était supérieur à 5, et ce de façon significative ( $p<0,001$ ).

#### Orientation des patients :

Parmi les 89 patients, une majorité d'entre eux étaient hospitalisés ( $n=64$ , 71,9%), ce qui représente plus de 2/3 des patients de la population étudiée.

### **Recueil des données téléphoniques:**

Lors de l'appel téléphonique à 5 mois, des difficultés dues à la barrière linguistiques étaient rencontrées pour 10 patients (11,2%) sans empêcher le recueil des données ; l'interrogatoire étant alors soit plus long, soit fait auprès d'un proche connaissant bien le traitement du patient et son histoire médicale. Les troubles cognitifs ou psychiatriques ne pouvaient être ni répertoriés ni objectivés du fait de l'absence de fiabilité d'un recueil téléphonique. Le Mini Mental Score (MMS) n'étant pas réalisable par téléphone, et les informations étant parfois obtenues auprès d'un proche et non par l'interrogatoire direct du patient.

Dans la population totale étudiée (n=89), les réponses au questionnaire téléphonique étaient données dans 42 cas par un proche du patient (47,2%) : 4 patients ne pouvaient pas répondre du fait de la barrière de la langue (4,5%), 28 du fait de troubles cognitifs déjà connus (31,4%), 3 du fait de troubles phasiques (3,4%), et 7 de part de leur absence au domicile (voyage, hospitalisation) (7,9%). Dans la majorité des cas, le proche interrogé s'avérait être un des enfants du patient. Par deux fois, l'infirmière délivrant le traitement répondait au questionnaire.

ATCD d'évènements intercurrents liés au traitement par AVK :

Parmi les patients répondant au questionnaire téléphonique, 69 déclaraient avoir déjà eu des complications à type de surdosage en AVK (77,5%), dont 15 avaient nécessité une consultation aux urgences (16,8%) et 13 une hospitalisation (14,6%).

Par ailleurs, 34 patients déclaraient avoir des ATCD d'accidents hémorragiques (38,2%).

**Tableau 4 : ATCD de complications liées aux AVK**

ATCD	Population n=89 (%)
<b>Surdosage en AVK</b>	69 (77,5%)
<b>Consultation pour surdosage</b>	15 (16,8%)
<b>Hospitalisation pour surdosage</b>	13 (14,6%)
<b>Accident hémorragique sous AVK</b>	34 (38,2%)

Devenir des patients à distance du passage aux urgences :

Cinq mois après la consultation aux urgences, 19 patients avaient à nouveau du consulter aux urgences (21,3%) parmi lesquels 12 avaient été hospitalisés (13,5%).

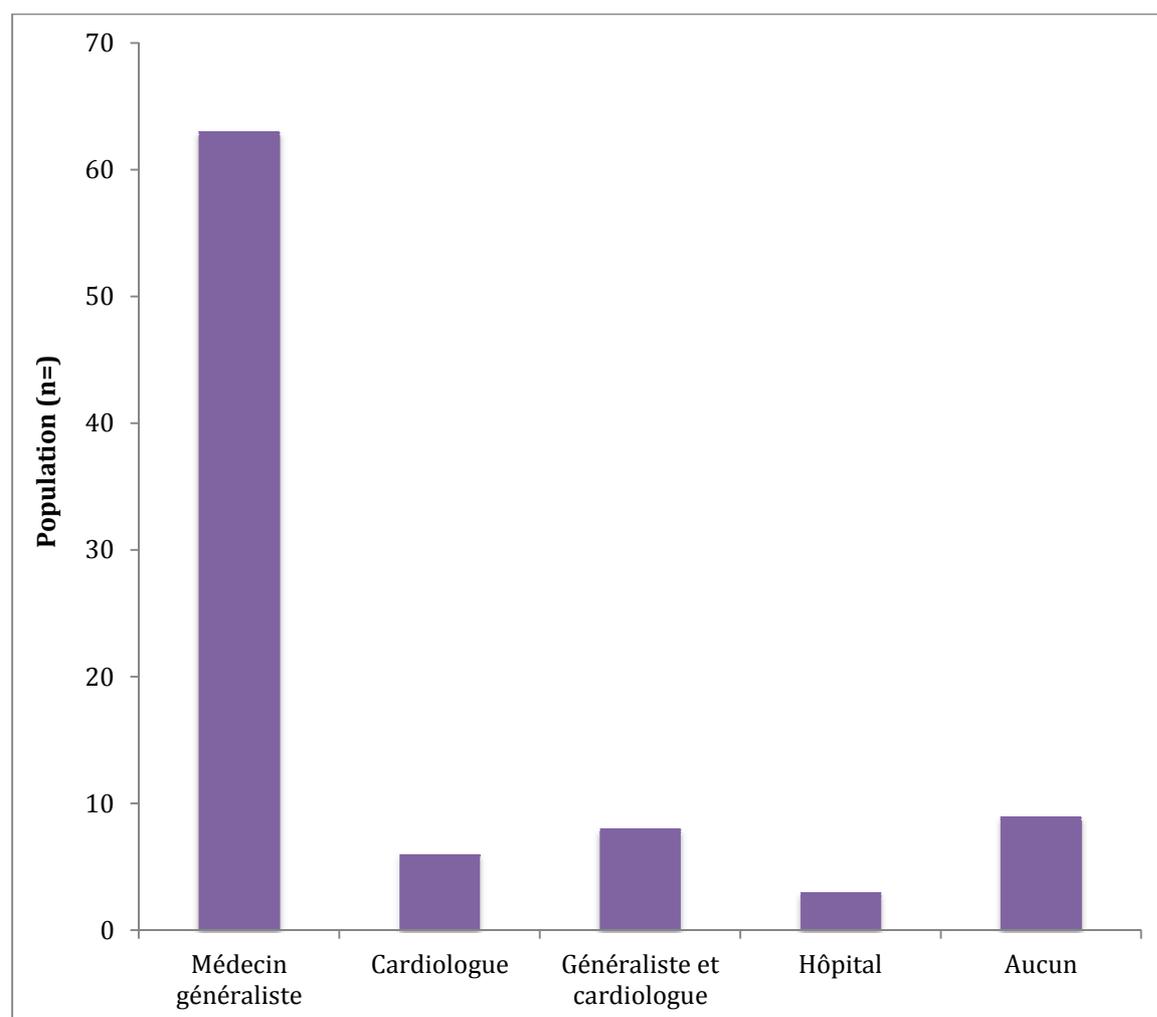
### Mode de suivi et adaptation selon INR :

Majoritairement les patients étaient suivis par leur médecin généraliste (63 patients soit 70,8% de la population étudiée). Le suivi était assuré par un cardiologue pour une minorité de patients (n=6 soit 6,7% de la population étudiée).

Huit patients (9%) avaient un suivi mixte à savoir par le médecin traitant et le cardiologue.

Par ailleurs, 3 patients déclaraient que les consultations de suivi étaient assurées par un médecin hospitalier (3,4%), tandis que 9 patients révélaient ne pas avoir de suivi régulier (10,1%) et adapter eux-mêmes les doses d'AVK en fonction de l'INR.

**Graphique 3 : Mode de suivi et intervenant adaptant le traitement AVK selon INR**



### Fréquence du suivi biologique ambulatoire usuel des patients :

La fréquence de surveillance de l'INR était demandée aux patients.

La majorité des patients avait un dosage mensuel de l'INR (n=37 soit 41,5%), 28 patients le faisaient tous les 15 jours (31,5%), 17 patients toutes les semaines (19,1%), 4 patients le dosaient 2 fois/semaine (4,5%), 3 patients surveillaient leur INR 3 fois/semaine (3,4%).

**Tableau 5 : Fréquence de dosage des INR**

Fréquence du suivi	Population n= 89 (%)
Mensuel	37 (41,5%)
Bimensuel	28 (31,5%)
Hebdomadaire	17 (19,1%)
Bihebdomadaire	4 (4,5%)
Trihebdomadaire	3 (3,4%)

Les patients ayant un surdosage grave (INR > 5) n'étaient pas significativement suivis de façon plus intense (p=0,414) à savoir plus de deux fois par mois versus le suivi jugé « standard » (mensuel ou bimensuel).

### Connaissances du traitement par le patient :

L'indication du traitement par AVK était connue de 61 patients (68,5%), les effets secondaires de type hémorragiques étaient connus de 60 patients (67,4%).

L'INR cible était connu par plus de la moitié des patients soit 56 patients (62,9%).

Dans la population étudiée, 62 patients répondaient faire appel à leur médecin généraliste en cas de surdosage (69,7%) et 14 patients déclaraient préférer aller aux urgences (15,7%).

La possibilité d'arrêter ou de diminuer les doses d'AVK, était évoquée par un quart des patients de l'étude soit 23 patients (25,8%).

#### Facteurs corrélés aux connaissances des patients :

Notre analyse statistique a permis de mettre en évidence les facteurs ayant une incidence statistique sur la connaissance des patients de leur traitement.

Ainsi, les patients connaissant l'indication de leur traitement anticoagulant étaient significativement plus jeunes ( $p=0,019$ ) que le reste de la population de l'étude, et majoritairement de sexe masculin ( $p=0,005$ ). Leurs antécédents présentaient significativement plus d'épisodes de surdosage ( $p=0,043$ ) ou hémorragiques ( $p=0,002$ ) que ceux ne connaissant pas l'indication de leur traitement antivitamine K. Enfin, ces patients connaissaient mieux les effets secondaires du traitement et leur INR cible ( $p < 0,001$ ) que ceux ignorant l'indication de l'AVK.

De la même façon, les patients connaissant les effets secondaires des AVK étaient significativement plus jeunes ( $p=0,0287$ ) que ceux les ignorant, et majoritairement de sexe masculin ( $p=0,010$ ). Leurs antécédents présentaient plus d'épisodes de surdosage ou d'épisodes hémorragiques et ce de façon significative à chaque fois comparativement aux patients ne connaissant pas les effets secondaires des AVK ( $p < 0,001$  dans les deux cas). Ils savaient de façon significative qu'une diminution ou un arrêt des AVK est nécessaire en cas de surdosage ( $p=0,05$ ) et connaissaient leur INR cible ( $p < 0,001$ ).

Les patients connaissant leur INR cible étaient significativement plus jeunes ( $p=0,006$ ) que ceux ne le connaissant pas, et majoritairement des hommes ( $p=0,001$ ) sachant ajuster leur traitement en cas de surdosage ( $p < 0,001$ ). L'assurance d'un suivi par le médecin généraliste

était corrélée à la connaissance de l'INR cible ( $p=0,045$ ) et plus encore en cas de suivi spécialisé ( $p=0,002$ ).

Toutefois, les ATCD de surdosage ou d'hémorragie n'avaient pas d'impact significatif (respectivement  $p=0,174$  et  $p=0,468$ ), pas plus que la fréquence de suivi des INR ( $p=0,586$ ).

## **b) Description du sous-groupe « suspicion de surdosage » :**

Dix neuf patients étaient inclus dans ce sous-groupe sur l'analyse du motif de venue, ils constituaient le groupe jugé « à risque de surdosage » du fait du motif de leur consultation et se répartissaient comme suit :

- 10 patients pour hémorragie,
- 6 patients pour surdosage décelé en ambulatoire,
- 3 patients pour anémie.

Cette sous-population présentait les caractéristiques suivantes :

- une majorité d'hommes : 13 hommes, 6 femmes, soit un ratio de 2,16
- un âge moyen de 72 ans (min : 30 ans, max : 86 ans), l'âge médian de 73 ans.

Cette population n'était pas significativement plus âgée que le reste des patients ( $p=0,4128$ ) et ne présentait pas de ratio homme/femme significativement différent ( $p=0,079$ ) bien qu'une tendance se dégage en défaveur des hommes.

La répartition des AVK utilisés au sein de cette sous-population était comparable à celle de la population générale de l'étude à savoir :

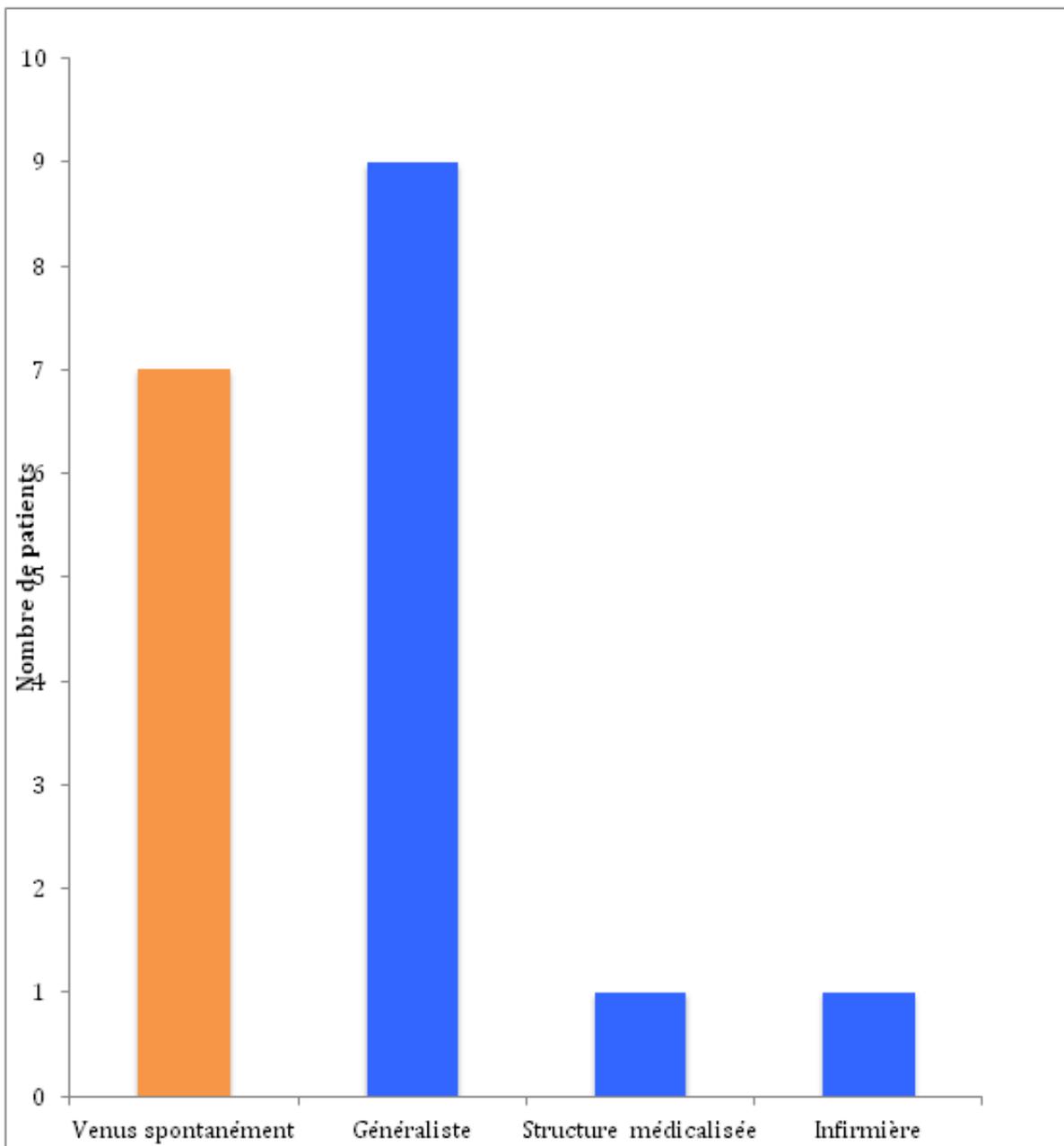
- 15 patients sous fluindione (78.9%),
- 3 patients sous warfarine (15.8%)
- 1 sous acénocoumarol (5.3%).

Mode de venue :

Les patients de cette sous-population étaient majoritairement adressés par leur médecin généraliste soit 9 patients (47,4%). Un patient était adressé par une infirmière (5,3%), 1 patient par une structure médicalisée (5,3%) et 1 patient par un laboratoire d'analyses biomédicales (5,3%).

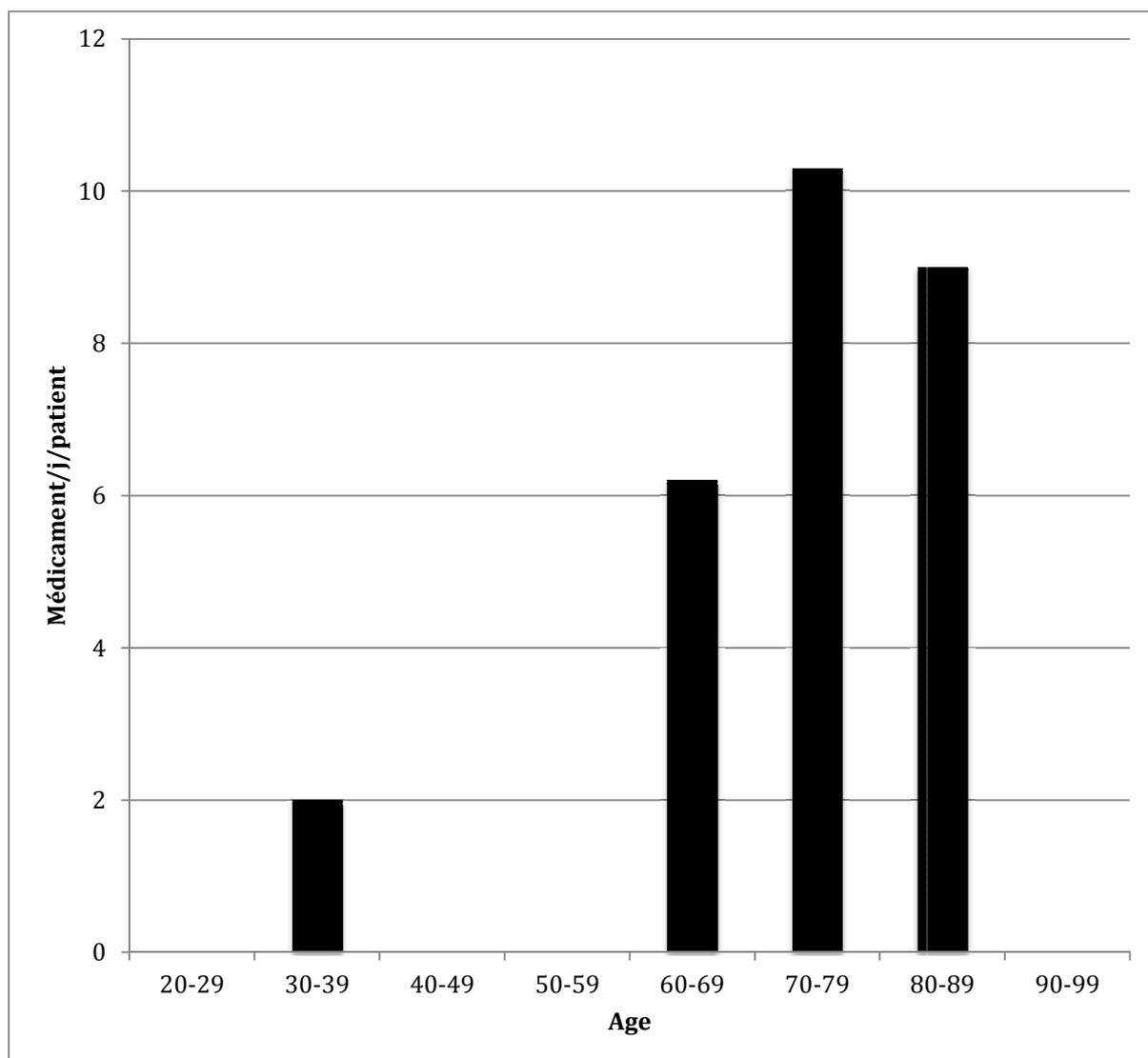
Le nombre de patients venus spontanément aux urgences était de 7 (36,8%).

**Graphique 4 : Mode de venue dans la population « suspicion de surdosage »**



La consommation médicamenteuse moyenne par patient était de 8,3 médicaments/jour. Le maximum était de 20 médicaments/jour, le minimum de 2 médicaments/jour AVK compris. Près du tiers de cette sous-population prenait un traitement antiagrégant plaquettaire concomitant soit 6 patients (31.6%).

**Graphique 5 : Consommation médicamenteuse quotidienne par patient selon les tranches d'âge dans le sous-groupe suspect de surdosage**



### **Prise en charge thérapeutique du surdosage aux urgences :**

#### Importance du surdosage décelé :

6 patients ont eu un surdosage significativement à risque (31,6%).

Lors de la prise en charge aux urgences, un traitement par vitamine K était instauré par le médecin hospitalier dans 9 cas (47,4%). Le PPSB quant à lui était utilisé en association à la vitamine K à 2 reprises (10,5%).

#### Orientation initiale :

Parmi ces patients jugés à risque, 13 des consultations aboutissaient à une hospitalisation (soit 68,4%).

### Recueil des données téléphoniques :

Les réponses au questionnaire téléphonique étaient délivrées dans 10 cas par un proche du patient (52,6%). Deux patients ne pouvaient pas répondre du fait de la barrière de la langue (10,5%), 4 du fait de troubles cognitifs (21%), 1 du fait de troubles phasiques (5,3%), et 3 de part de leur absence au domicile (voyage, hospitalisation) (15,8%).

### ATCD d'évènements intercurrents liés au traitement par AVK :

Les ATCD de complications dans cette sous-population se répartissaient comme suit :

- surdosage en AVK déclaré par 16 patients (84,2%) dont 6 avaient alors conduit à une consultation aux urgences (31,6%),
- 4 patients hospitalisés dans les suites de cette consultation (21,1%).

Un ATCD d'évènement hémorragique a été signalé par 11 patients (57,9%).

ATCD	Population n=19 (%)
<b>Surdosage en AVK</b>	16 (84,2%)
<b>Consultation pour surdosage</b>	6 (31,6%)
<b>Hospitalisation pour surdosage</b>	4 (21,1%)
<b>Accident hémorragique sous AVK</b>	11 (57,9%)

### Devenir des patients à distance du passage aux urgences :

A la suite du passage aux urgences, 4 patients ont à nouveau consulté aux urgences (21,1%) dont 2 avec hospitalisation secondaire (10,5%).

#### Mode de suivi et adaptation selon l'INR :

Les patients de ce groupe à risque étaient majoritairement suivis par un médecin généraliste. En effet, 12 patients déclaraient être suivis régulièrement par leur médecin traitant (63,2%), 3 patients étaient suivis par un cardiologue (15,8%) et deux patients (10,5%) étaient suivis de façon conjointe (médecin généraliste et cardiologue) .

Un patient déclarait gérer son traitement anticoagulant lui-même (5,2%) tandis que le dernier n'était pas suivi du tout (5,2%). Ainsi, 10% de ce sous-groupe n'avait pas de suivi médical pour la prise d'AVK.

#### Fréquence du suivi biologique ambulatoire usuel des patients :

L'INR était dosé 2 fois/mois pour la majorité des patients (n=8 soit 42,1%). Le dosage était mensuel pour 4 patients (21,1%), hebdomadaire pour 6 patients (31,6%). Pour un seul patient l'INR était mesuré 3 fois/semaine (5,2%).

#### Connaissance du traitement par le patient :

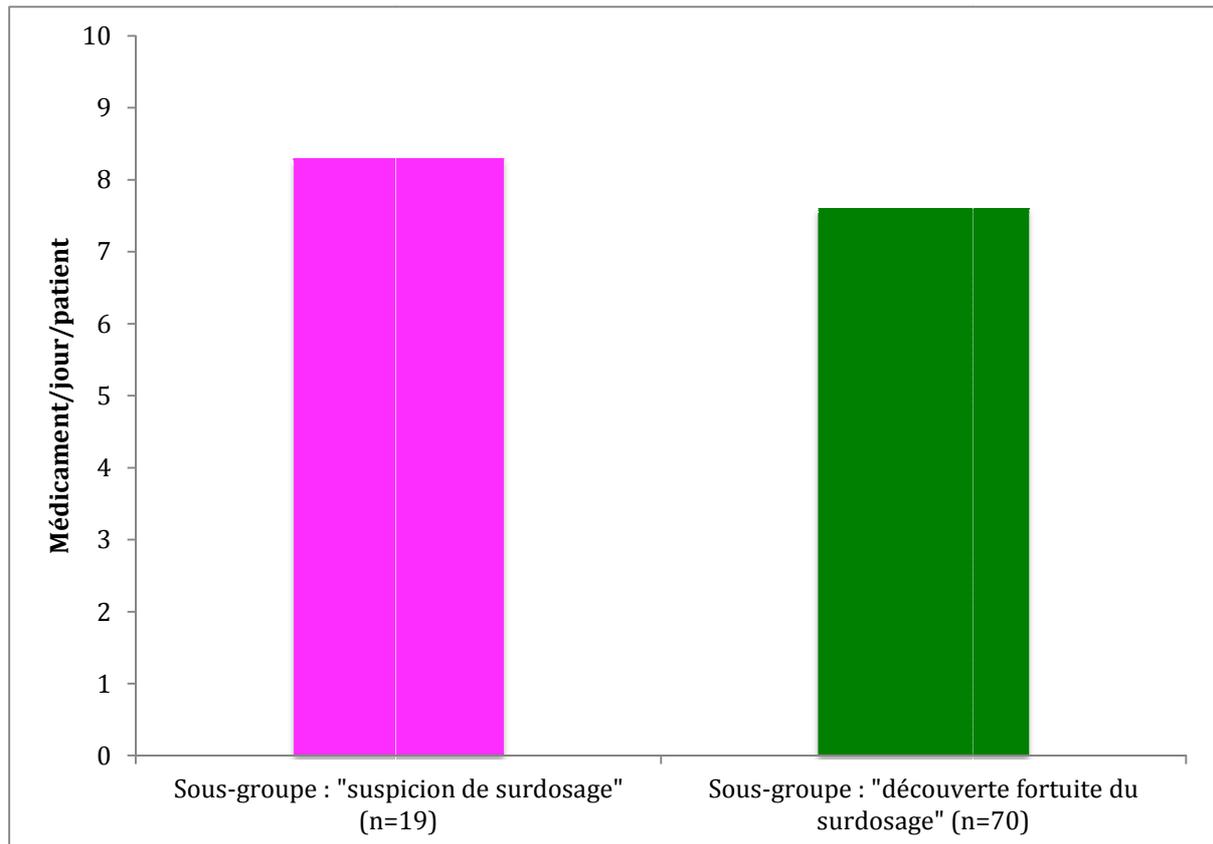
Sur les 19 patients, 15 connaissaient l'indication de leur anticoagulation (78,9%) ; les effets secondaires à type d'hémorragie étaient connus par 17 patients (89,5%).

L'INR cible était connu de 14 patients (73,7%).

Dans ce sous-groupe, 15 patients déclaraient qu'en cas de surdosage ils feraient appel à leur médecin (78,9%), 4 sujets déclaraient qu'ils se tourneraient vers les urgences (21,1%), et 9 patients qu'ils modifieraient leur traitement (diminution ou arrêt) (47,4%).

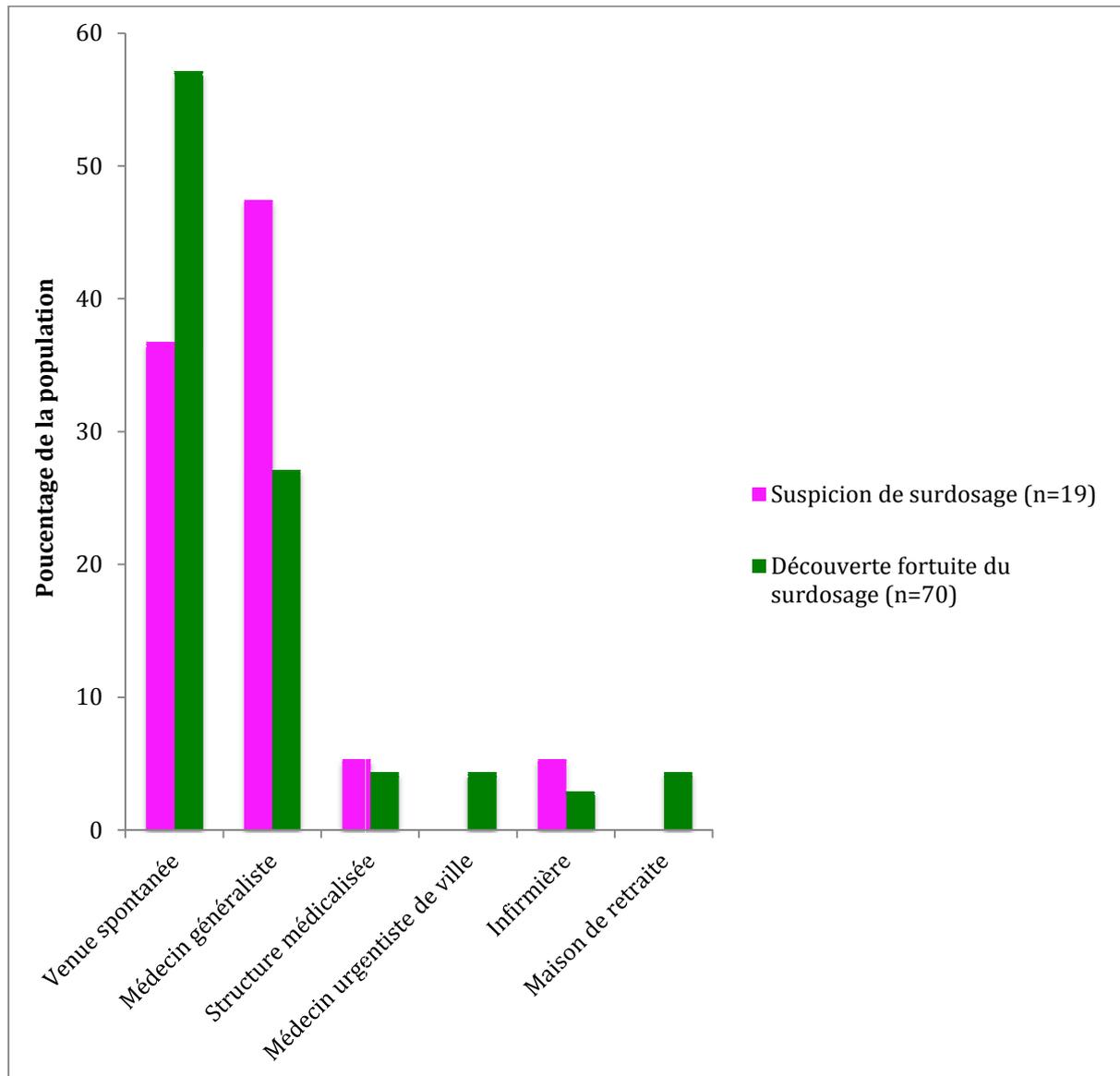
**c) Comparaison entre le sous-groupe « suspicion de surdosage » et le sous-groupe « découverte fortuite de surdosage » :**

**Graphique 6 :** Comparaison de la consommation médicamenteuse entre le sous-groupe « suspicion de surdosage » et le sous-groupe « découverte fortuite de surdosage » :



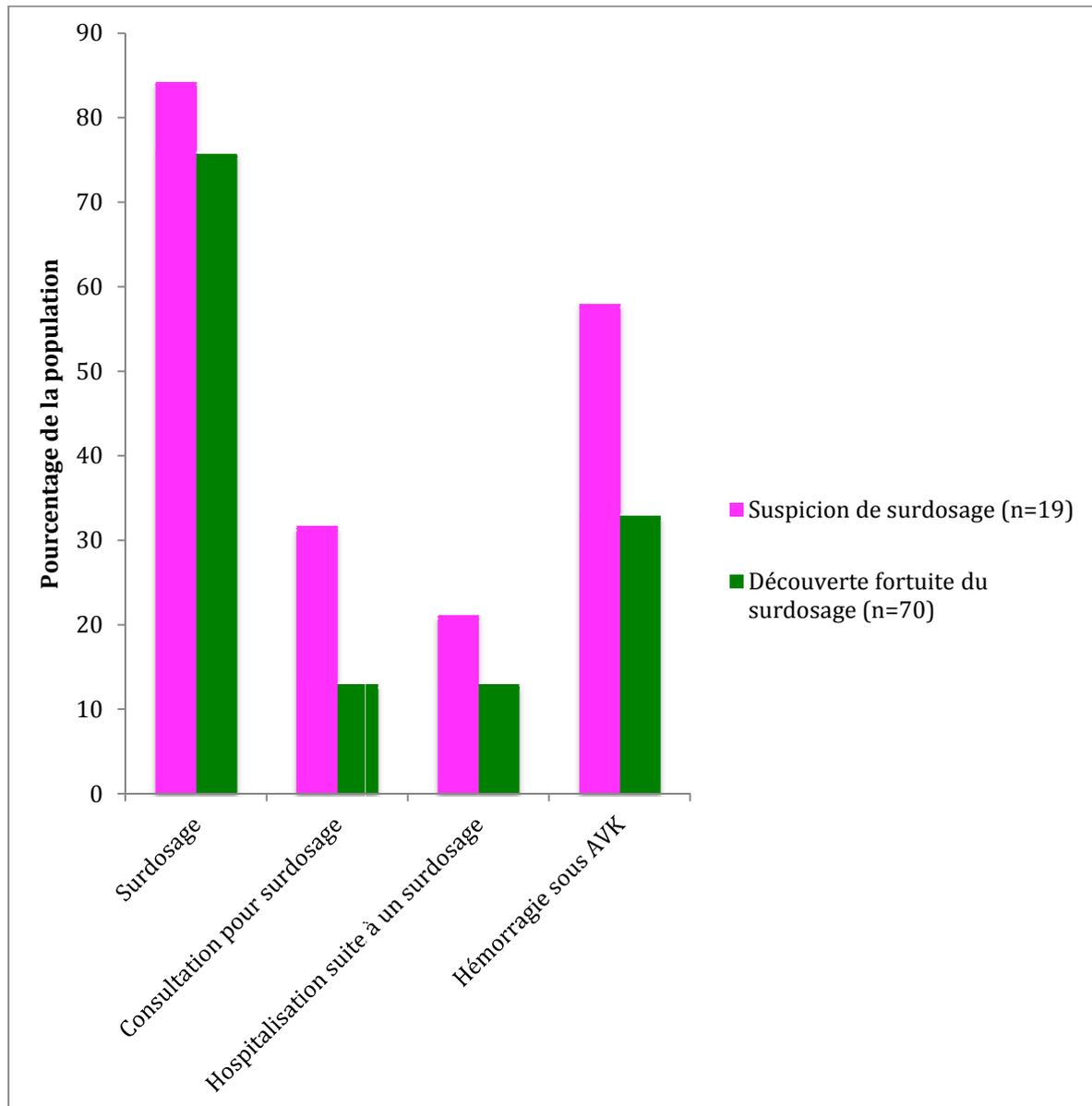
La consommation médicamenteuse quotidienne par patient était plus importante dans la sous-population « suspicion de surdosage », sans que cette différence ne soit significative ( $p=0,4096$ ).

**Graphique 7 : Comparaison entre les sous-groupes concernant le mode de venue  
(exprimée en pourcentages)**



Il n'existait pas de différence significative entre le sous-groupe suspicion de surdosage et le sous-groupe découverte fortuite de surdosage en ce qui concerne le mode d'arrivée aux urgences ( $p=0,116$ ).

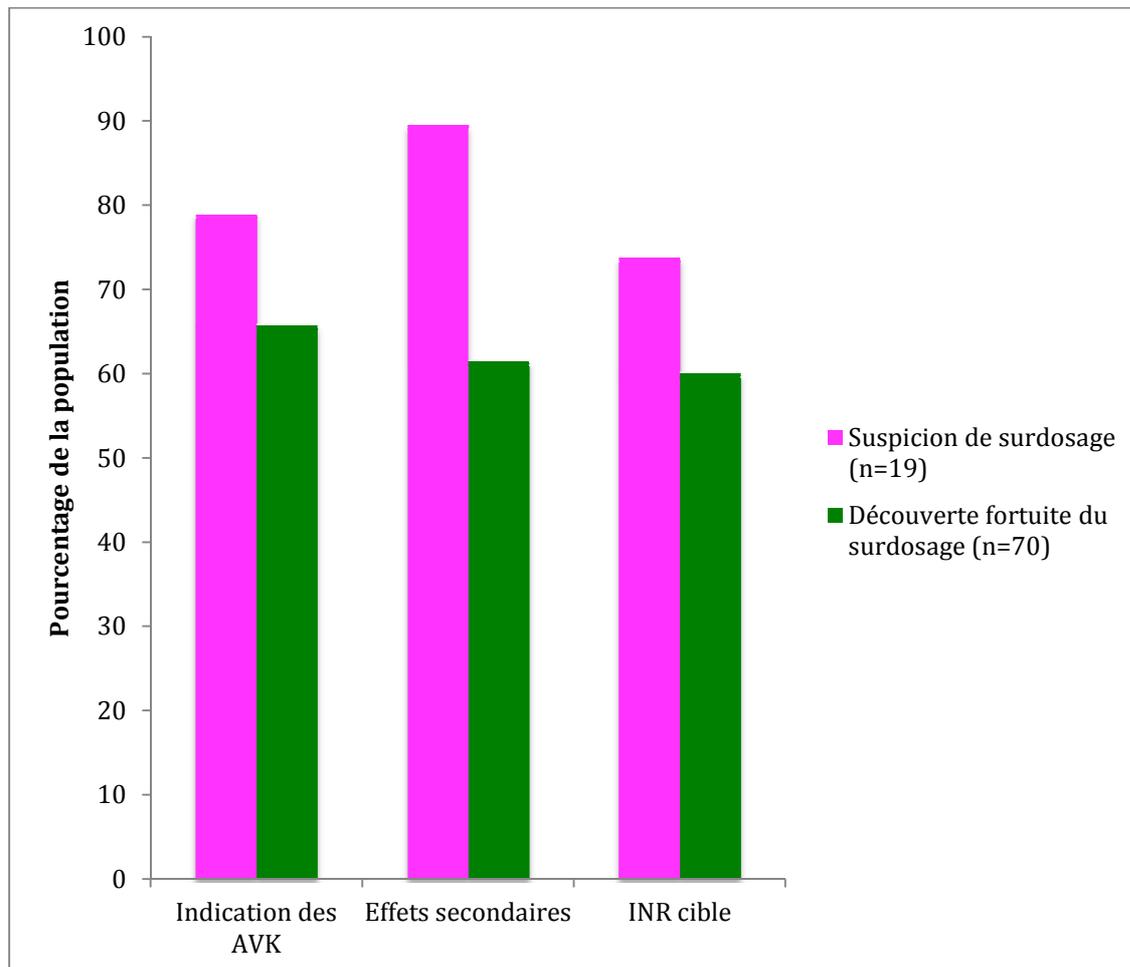
**Graphique 8 :** Comparaison entre les sous-groupes concernant les ATCD de complications liées aux AVK (exprimés en pourcentages)



Si les ATCD de complications liées au surdosage sous AVK étaient plus fréquents dans le sous-groupe suspicion de surdosage, il n'existait toutefois pas de différence significative avec le sous-groupe découverte fortuite.

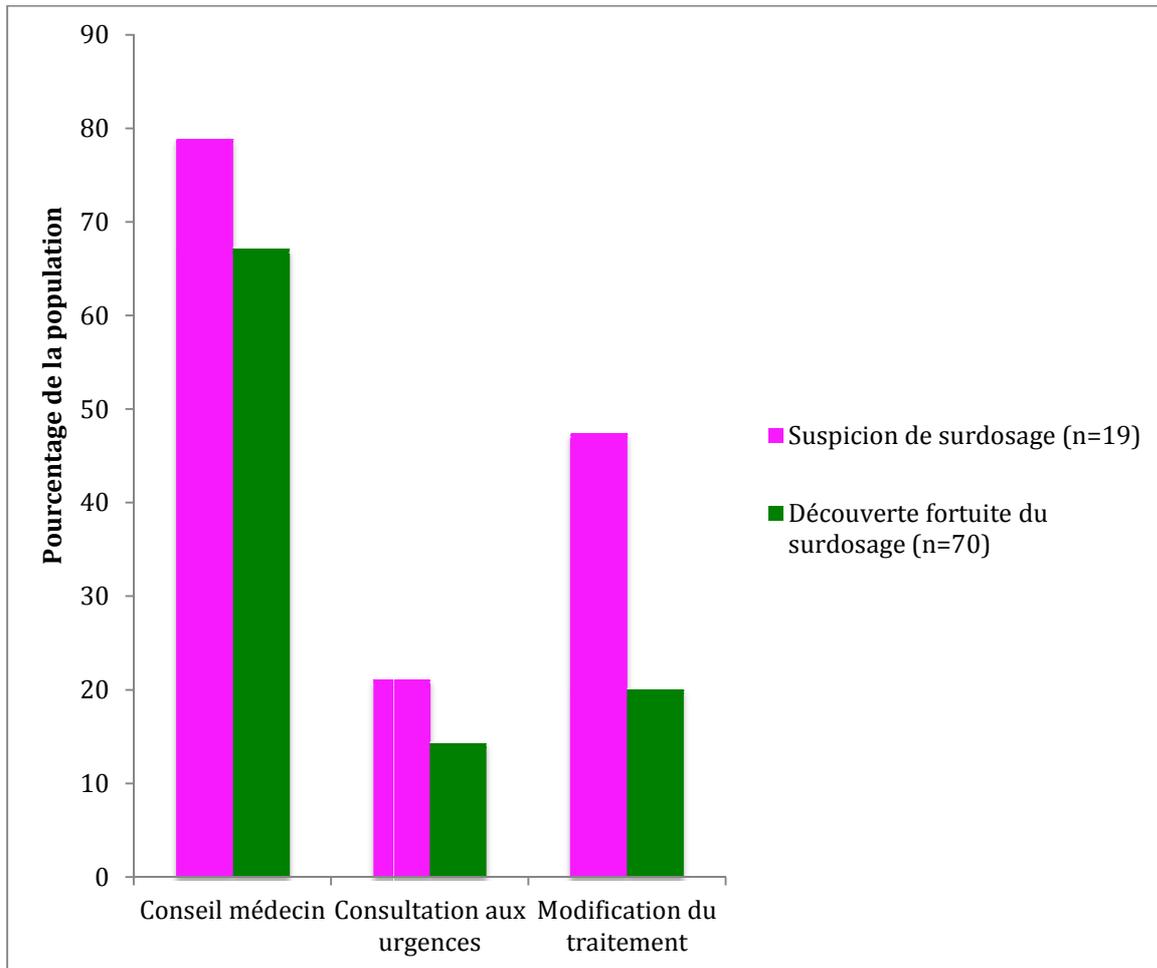
Les ATCD d'hémorragies sous AVK étaient significativement plus fréquentes dans la sous-population suspicion de surdosage ( $p=0,046$ ).

**Graphique 9 : Comparaison entre les sous-groupes concernant la connaissance du traitement (exprimée en pourcentages)**



La connaissance du traitement par AVK était meilleure (en terme de connaissance de l'indication du traitement et de l'INR cible) dans le sous-groupe suspicion de surdosage versus le sous-groupe découverte fortuite, mais de façon non significative. La différence était néanmoins significative concernant la connaissance des effets secondaires entre ces deux sous-groupes en faveur du sous-groupe suspicion de surdosage ( $p=0,021$ ).

**Graphique 10 : Comparaison entre les sous-groupes concernant la conduite à tenir en cas de surdosage (exprimée en pourcentages)**



Les patients suspects de surdosage déclaraient qu'en cas d'INR élevé, ils feraient plus souvent appel à leur médecin et/ou aux services d'urgences en cas d'INR élevé sans toutefois qu'il n'y ait de différence significative avec le sous-groupe découverte fortuite.

Leur attitude déclarative serait en cas de surdosage d'ajuster eux-mêmes leur AVK et de façon significative par rapport au sous-groupe découverte fortuite ( $p=0,016$ ).

### **3. Discussion :**

#### **a) Analyse des résultats :**

Au cours de cette étude, 89 patients ont été inclus dont plus des 2/3 ont été hospitalisés à l'issue de la consultation aux urgences (71,9%). A l'issue de cette consultation aux urgences, un patient sur cinq a reconsulté dans les quatre mois suivants (21,3%) et plus d'un patient sur dix a de nouveau été hospitalisé (13,5%).

L'âge moyen de la population étudiée (75ans) correspond à la typologie des patients sous AVK mais aussi à notre bassin de population. Ces valeurs sont largement supérieures à la population générale française dont l'âge moyen est de 40,4 ans et l'âge médian de 39,3 ans [43]. Ces résultats étaient prévisibles du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des personnes âgées sous AVK, ce fait étant dû à l'élargissement des indications d'anticoagulation parmi les personnes de plus de 65 ans [44]. Cela explique aussi le fort taux de décès et ainsi d'exclusions secondaires lors de cette étude. Toutefois, les causes de décès n'ont pas été évaluées et il serait intéressant de savoir si le décès des patients en surdosage aux urgences est directement lié au traitement anticoagulant.

La majorité des patients de notre étude était traitée par de la fluindione (Previscan®), ce qui est conforme aux habitudes de prescription en France. Plus d'un quart des patients (25.8%) avaient également un traitement antiagrégant plaquettaire associé aux AVK, proportion encore plus importante dans la « population à risque ». Les patients identifiés dans le sous-groupe suspicion de surdosage présentaient donc un risque hémorragique accru non seulement lié au mauvais équilibre de leur traitement AVK mais aussi à la prise concomitante d'un antiagrégant plaquettaire.

La comparaison des motifs de consultation entre les deux sous-groupes de l'étude (suspicion de surdosage et découverte fortuite) ne présente pas d'intérêt du fait du mode de sélection des patients. En effet, l'inclusion des patients dépendait directement de leur chiffre d'INR ; les motifs n'étant pas une variable d'intérêt pour cette cohorte.

Toutefois, il est à noter que les deux principaux motifs de consultation, dans la population en surdosage en AVK aux urgences, étaient la « dyspnée » et les « chutes », constat attendu au regard de l'âge de ce sous-groupe.

La polymédication est un facteur également retrouvé dans cette population qui consomme en moyenne 7,7 médicaments/jour ; ce chiffre atteignant 8,3 médicaments/j dans le sous-groupe suspicion de surdosage sans différence significative avec la population générale.

L'analyse par tranches d'âge a montré que la consommation médicamenteuse dans la population générale de l'étude augmentait avec l'âge jusqu'à 50-59 ans puis tendait à décroître aux âges plus avancés. Ce phénomène est probablement dû à la tendance actuellement des médecins à épurer l'ordonnance des personnes âgées [45] qui sont plus sensibles aux effets secondaires. Néanmoins, il est intéressant de remarquer que si l'âge moyen ne diffère que très peu entre la population générale et le sous-groupe suspicion de surdosage, 75 ans versus 72ans, la tranche d'âge la plus consommatrice est nettement différente 50-59ans versus 70-79ans, reflet de la distribution des tranches d'âge nettement distincte entre le sous-groupe surdosage et la population générale.

Si le suivi était le plus souvent réalisé par le médecin traitant (70,8% de la population générale versus 63,2% dans le sous-groupe suspicion de surdosage), la connaissance des risques du traitement par AVK était meilleure lorsque le patient bénéficiait d'un suivi cardiologique. Cette connaissance était significativement plus grande si le patient déclarait un suivi régulier par le généraliste ( $p=0,045$ ) et plus encore si le suivi était assuré par un

spécialiste ( $p=0,002$ ) ; l'explication est vraisemblablement que l'éducation se fait sur la durée et donc sur la répétition des consultations, les patients à plus grand risque cardiovasculaire étant suivis à la fois par un généraliste et un cardiologue. Cependant, malgré la forte proportion de suivi par le médecin traitant, moins d'un tiers des patients étaient adressés par ces-derniers tous motifs de consultation confondus (31,5%) ; la plupart des patients venant consulter d'eux-mêmes. Cela pondère la notion de suivi et signifie que les 2/3 des patients ne font vraisemblablement pas appel au médecin prescripteur du traitement AVK notamment en situation de surdosage ; les autres patients présentant une découverte fortuite.

La fréquence de surveillance de l'INR recommandée dans la population générale est d'une fois par mois, voire une fois tous les trois mois si les patients ont un INR stable sur les 3 derniers mois [46] [47] [48]. La population totale de cette étude avait donc majoritairement une surveillance conforme aux recommandations ; le sous-groupe « suspicion de surdosage » étant surveillé de façon plus fréquente (deux fois par mois) sans toutefois de différence significative. Néanmoins, cela atteste a priori d'une attention plus importante pour ces patients.

Les patients en surdosage à risque ( $INR > 5$ ) n'avaient pas de surveillance significativement différente par rapport à la population générale de l'étude ( $p=0,56$ ), ni au regard des antécédents de surdosage ( $p=0,694$ ).

Les patients en surdosage aux urgences avaient pour la plupart déjà été confrontés à cette situation (74,6%) et ce surdosage avait alors occasionné, pour plus d'un patient sur six, une consultation aux urgences puis une hospitalisation (respectivement 16,8% et 14,6%).

Cette caractéristique a été d'autant plus notable dans le sous-groupe « suspicion de surdosage » (motif principal de consultation « surdosage », « hémorragie » ou « anémie »). En effet, dans ce groupe, plus de 4/5<sup>ème</sup> des patients ont déclaré avoir déjà constaté un INR trop

élevé (84,2%) ; ce surdosage occasionnant une consultation aux urgences pour près d'un patient sur trois (31,6%) et une hospitalisation pour plus d'un patient sur cinq (21,1%).

Le niveau de connaissance par les patients de l'indication du traitement AVK était de 68,5%.

En d'autres termes, près d'un patient sur trois ne savait pas pourquoi il prenait un anticoagulant oral.

Les effets secondaires de type hémorragiques étaient connus de 67,4% des patients.

Le point le plus marquant était la faible proportion de patient connaissant leur INR cible puisque seuls 62,9% ont pu le préciser, les patients laissant à la charge du médecin et parfois de l'infirmière à domicile, le soin d'interpréter les résultats d'analyses biomédicales.

Il faut toutefois souligner que les résultats retrouvés dans cette étude étaient meilleurs comparativement à l'étude ISAM menée en 2006, qui signalait une connaissance des effets secondaires hémorragiques chez 33% de la population et de l'INR cible chez seulement 44% des patients.

Le niveau de connaissance (indication du traitement anticoagulant et effets secondaires) était significativement associé à l'âge des patients et au fait qu'il s'agisse d'hommes.

Enfin, la conduite à tenir en cas de surdosage a été demandée aux patients et l'analyse des réponses a mis en lumière que seuls 25,8% des patients savaient qu'une diminution voire un arrêt du traitement était nécessaire. Cela signifie donc que près de 3 patients sur 4 ne modifieraient pas son traitement en cas d'INR trop élevé, déclarant alors faire appel en pareille situation au médecin généraliste (70% des cas) ; 15% ayant recours aux urgences.

Dans la sous-population « suspicion de surdosage », la proportion de patients déclarant ne pas modifier son traitement en cas de surdosage était presque d'un patient sur deux (47,4%). Si ce chiffre est « meilleur », il n'en reste pas moins que cette attitude est inadaptée témoignant de leur mauvaise connaissance de leur traitement surtout en pareille situation.

Les ATCD d'hémorragies sous AVK étaient également fréquents dans la population étudiée (38,2%) et bien plus encore dans la population à risque (57,9%). On peut supposer sans toutefois le prouver qu'il doit s'agir de patients pour lesquels l'équilibre du traitement AVK est difficile à obtenir. La susceptibilité d'un patient à présenter de nouveau un surdosage ou une hémorragie sous AVK étant plus importante lorsqu'il y avait un antécédent de ce type. Les patients présentant une barrière de la langue étaient plus fréquemment en surdosage grave que ceux n'en présentant pas (18,8% contre 13,7%). La connaissance du traitement était significativement meilleure chez les patients ayant déjà vécu un épisode soit de surdosage ( $p=0,043$ ), soit d'hémorragie ( $p=0,002$ ). Cette connaissance concernait également l'INR cible ( $p<0,001$ ), mais aussi l'attitude à avoir (arrêt du traitement AVK,  $p<0,001$ ). Nous pouvons supposer que ces épisodes participent de manière indirecte à l'éducation thérapeutique de ces patients expliquant au moins en partie leur meilleur niveau de connaissance.

## **b) Biais et limites de l'étude :**

La cohorte ainsi incluse dans notre étude est relativement restreinte ( $n=89$  patients) et ne représente du fait de son aspect monocentrique que notre bassin de population. Par ailleurs, afin d'obtenir une certaine pertinence, seuls les patients téléphoniquement interrogeables ont été suivis. Ce recueil de surcroît a dû se faire pour 42 patients (47,2%) auprès d'un proche du fait de l'impossibilité d'interroger le patient lui-même (barrière linguistique, troubles cognitifs, troubles phasiques). Cet élément a sans doute impacté sans que nous puissions le quantifier sur la fiabilité des réponses obtenues. Cela engendre un biais important de déclaration étant donné la tendance des participants à ne pas déclarer les événements indésirables, les défauts de suivi. De plus, l'interrogatoire téléphonique peut présenter un biais d'interrogation dû à la subjectivité de l'enquêteur qui peut (inconsciemment) suggérer aux sujets les réponses allant dans le sens de ses convictions.

L'effectif restreint de l'étude limite l'interprétation des résultats mais permet néanmoins de mettre en lumière la trajectoire des patients dont le surdosage en AVK est connu sans présenter de critère de gravité. En effet, certains des patients amenés à consulter dans un service d'urgence auraient pu ne pas avoir à consulter à l'hôpital. Cela pourrait correspondre aux patients consultant pour une suspicion de surdosage (clinique ou biologique) non hospitalisés et n'ayant pas reçu de PPSB (6 patients soit 6,7% de la population de l'étude). La difficulté à prendre en charge ces patients en ville vient vraisemblablement du nombre d'interlocuteurs distincts : médecin traitant, cardiologue, infirmière de ville, laboratoire d'analyses médicales. Il n'existe pas à l'issue du dosage obtenu d'attitude uniciste recommandée. Ainsi, le patient pourra-t-il ou non faire appel au médecin référent (médecin traitant ou cardiologue), écouter la consigne du laboratoire d'analyses médicales ou appliquer les recommandations de l'infirmière sans en référer au médecin. L'attitude à avoir n'a pas été indiquée dans le référentiel HAS mis à part durant la phase d'initiation du traitement durant laquelle les résultats doivent être communiqués au médecin initiateur dans la journée.

Les patients traités par l'un des nouveaux anticoagulants que sont le Dabigatran (Pradaxa®) ou le Rivaroxaban (Xarelto®) n'ont pas été inclus car la méthode de sélection basée sur l'identification des patients en surdosage ne pouvait pas s'appliquer. En effet, le dosage de l'INR ne reflète pas le niveau d'anticoagulation pour les patients traités par ces molécules et aucun antidote n'existe à l'heure actuelle [49].

## **c) Solutions pour l'amélioration de l'éducation et du suivi :**

### **Les cliniques d'anticoagulants :**

Certains pays ont développés des structures de soins spécialisées dans le suivi des patients sous AVK appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centre de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA).

Initialement créées aux Pays-Bas en 1949, ces structures se sont notamment développées en Amérique du Nord, au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie et en Allemagne afin de réduire les complications liées au traitement en améliorant le suivi des patients.

En France, c'est au CHU de Toulouse en 1998 que la première structure de surveillance a été mise en place et depuis une dizaine de cliniques ont été créées. Actuellement, l'Agence régionale de l'hospitalisation (ARH) et l'URCAM financent le Centre de référence et d'évaluation des antithrombotiques d'Ile de France (CREATIF) basé entre les hôpitaux Lariboisière, Bichat et Louis Mourier.

L'évaluation de l'HAS de 2008 [50] a bien redéfini leur mode de fonctionnement en précisant que leur rôle était double : d'une part, la gestion des traitements anticoagulants avec adaptation de la posologie (utilisation de logiciels qui permettent l'adaptation de posologie et la date du prochain contrôle de l'INR), et d'autre part l'éducation du patient.

En France, le patient effectue le contrôle de l'INR dans son laboratoire de proximité et les résultats sont transmis au médecin traitant qui adapte alors la posologie. Dans ce modèle organisationnel, la fonction de la CAC est complémentaire à celle du médecin et du laboratoire puisqu'elle reçoit en temps réel les résultats du laboratoire et les communique au médecin avec l'adaptation de posologie recommandée. Un patient n'est pris en charge par la CAC qu'après acceptation de son médecin traitant, ce dernier conserve une place primordiale dans ce système et la CAC ne doit pas se substituer à lui, il reste le responsable du patient.

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'apport de ces CAC comparativement à la prise en charge traditionnelle. Les premières études étaient contradictoires, démontrant tantôt la supériorité des CAC sur le temps passé dans la cible thérapeutique d'INR [51] ou sur les complications hémorragiques et thrombotiques [52] tantôt ne trouvant pas de différence significative [53][54][55]. Avec le recul, les études tendent tout de même à prouver que les CAC améliorent le rapport coût-efficacité en diminuant le nombre de consultations et d'hospitalisation. Le temps passé dans l'intervalle thérapeutique est supérieur à 70% sur les études menées aux Pays-Bas évaluant 31 des 37 CAC, et d'environ 67% sur les études américaines quand il est de 50-60% dans des conditions de suivi habituelles [56]. Ainsi la morbidité et la mortalité liée au traitement par AVK diminueraient d'un facteur 3 à 4 [57].

En France, une étude menée sur 5 ans, au sein d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants (CSCTA), a montré que ce taux atteignait 72% et que moins de 1% des patients présentaient un déséquilibre avec un INR dépassant 5 [58].

### **Les dispositifs d'auto-surveillance :**

Un nouveau mode de test s'est développé dans certains pays fondé sur l'utilisation des dispositifs d'auto-mesure de l'INR, réalisant le contrôle à partir d'un prélèvement capillaire (Etats-Unis, Canada, Allemagne, Royaume-Uni, Belgique...).

Le suivi des patients qui utilisent ces dispositifs s'effectue souvent dans le cadre d'une CAC mais aussi par le médecin de ville ou encore en milieu hospitalier. Le développement de leur utilisation nécessite une formation spécifique sur la réalisation de la mesure et l'interprétation de l'INR en plus de l'éducation habituelle.

Ces dispositifs permettent différentes stratégies de surveillance :

- l'autocontrôle (ou self-management/self-controlling) : le patient réalise le test et adapte la posologie en fonction de l'INR
- l'automesure (ou self-testing/self-monitoring) : le patient réalise le test et l'ajustement thérapeutique est fait par le médecin
- utilisation du dispositif par les professionnels de santé.

Il existe trois dispositifs d'automesure de l'INR disposant du marquage CE : Protimed ITC, Coagucheck XS et INRatio (les deux derniers ayant un distributeur en France).

Ces tests sont considérés comme fiables notamment le Coagucheck XS [59][60].

L'HAS a rendu un avis favorable sur la prise en charge des dispositifs chez l'enfant en 2008, suivi d'une décision de remboursement par la Ministre (1 136 euros, bandelette : 5 euros).

Du fait du prix élevé, l'utilisation de ces dispositifs ne s'est pas encore répandue dans la population nord-américaine [61]. D'autres obstacles à leur utilisation ont également été avancés tel les troubles cognitifs, psychiatriques ou l'impotence fonctionnelle induite par certaines pathologies rhumatologiques ou neurologiques [62].

Les modèles organisationnels d'automesure ou d'autocontrôle qui sont largement utilisés aux Pays-Bas et en Allemagne, ont tout de même démontré leur efficacité en comparaison avec les CAC [63]. L'analyse des données de la population allemande démontrant la réduction de plus de 50% des risques hémorragiques et thrombotiques, des recommandations d'utilisation ont été émises aux Etats-Unis en 2003 [64]. En 2012, une revue de la littérature a été menée conduisant à une méta-analyse de 11 études réalisées entre 1966 et 2009 [65]. Les conclusions de cette revue ont été que les deux stratégies (self-monitoring et self-management) sont des options envisageables à tout âge.

Indépendamment de ces structures spécifiques, l'éducation de « tous » concernant les AVK devrait reposer sur la notion que tout surdosage réel ou potentiel doit conduire à la consultation du le médecin généraliste. Il est le médecin référent du patient et doit rester au centre de la coordination. Ainsi, le patient n'aurait que le médecin généraliste à contacter dans la mesure du possible, ce dernier étant à même de juger de l'opportunité d'adresser ou non le patient au service d'urgences.

## **CONCLUSION**

Les patients sous antivitamines K sont exposés à des accidents de surdosage, accidents potentiels lors d'un déséquilibre isolé ou accidents réels lors d'un saignement. La surveillance biologique par l'INR permet un suivi ambulatoire et l'adaptation régulière de la posologie de l'AVK utilisé. L'éducation thérapeutique accompagnant la prescription d'un AVK doit permettre au patient de savoir réagir lors de ces accidents. Nous avons voulu déterminer quel était le circuit des patients venus au service d'urgence pour un surdosage en AVK. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur une période de 4 mois comportant un rappel des patients par téléphone. Deux sous groupes distincts ont été mis en évidence dans cette étude, ceux venus consulter pour un surdosage découvert de façon fortuite (prélèvement systématique de l'INR) et ceux venus pour une situation clinique suspecte de surdosage (anémie, hémorragie, INR fait en ville supérieur à la cible thérapeutique). Sur cette période 89 patients ont été inclus dans l'étude, d'âge moyen 75 ans. Le nombre moyen de médicaments consommés par jour était de 7,7/jour, le maximum étant de 20/jour. Le suivi de ces patients était conforme aux recommandations en vigueur à savoir le dosage de l'INR de façon mensuelle. La grande majorité présentant une découverte fortuite de surdosage (n=70), les motifs de venue n'étaient donc pas directement en rapport avec la prise d'AVK. Les caractéristiques du sous-groupe des patients suspects de surdosage étaient toutefois comparables. Nous avons ainsi étudié et comparé le sous-groupe des patients suspects de surdosage (n=19) avec les patients dont le surdosage était découvert fortuitement. Si les patients des deux sous-groupes ne présentaient pas de différence significative en termes de caractéristiques générales (âge, sex ratio, consommation médicamenteuse, mode d'arrivée, mode de suivi, fréquence du suivi), les patients suspects de surdosage recevaient plus fréquemment un antidote à leur AVK à savoir vitamine K associé au PPSB (10,5% versus 2,9% pour les découvertes fortuites), ou seule (47,4% versus 10,5%). Ces patients suspects de

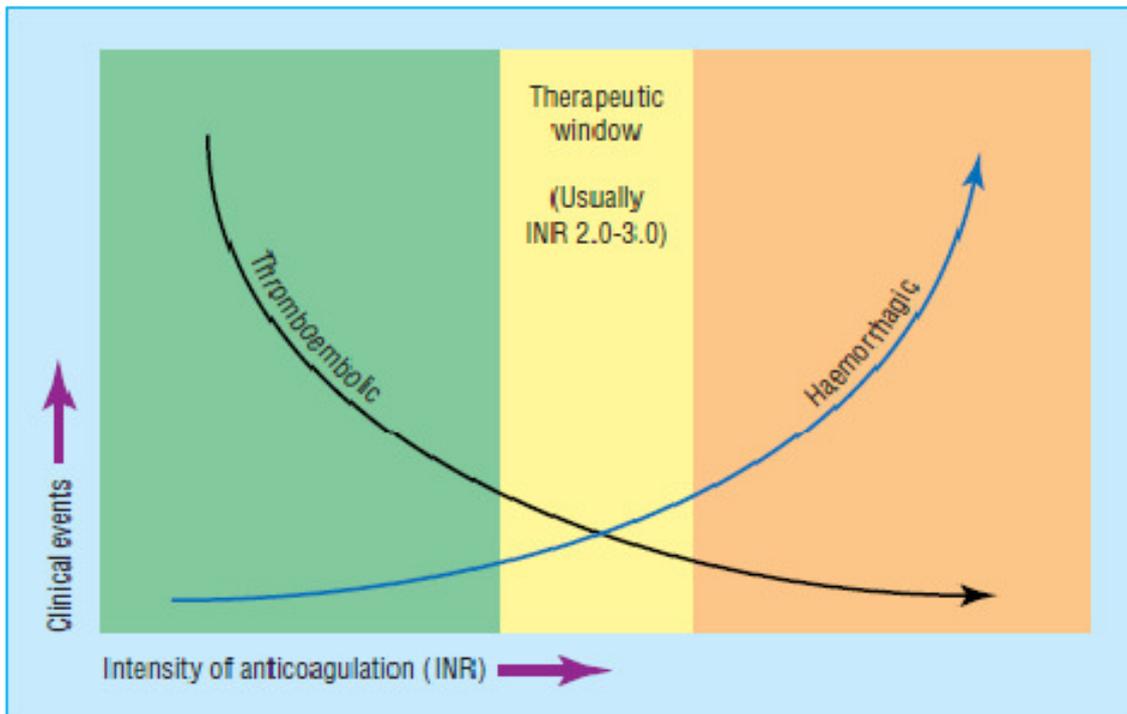
surdosage connaissent significativement mieux leur traitement en termes d'effets secondaires ( $p=0,016$ ) et de l'attitude à avoir ( $p=0,016$ ) par rapport aux patients dont le surdosage était asymptomatique. Certains éléments éducatifs pouvant expliquer un niveau meilleur de connaissance ont été mis en évidence dans la population totale de l'étude, à savoir leurs antécédents d'accidents liés aux AVK qu'il s'agisse d'antécédent de surdosage ( $p=0,043$ ), ou d'hémorragie ( $p=0,002$ ).

Au regard de cette étude, la venue des patients suspects de surdosage au service d'urgence n'est pas inadaptée. Une faible proportion de passages aurait pu être évitée ( $n= 6$  soit  $6,7 \%$ ) sous réserve que le circuit de ces patients se recentre autour de leur médecin référent ; ces patients venant majoritairement d'eux-mêmes sans que leur médecin n'en soit informé.

Ainsi, l'évolution possible serait que les acteurs de santé de ville (laboratoire d'analyses médicales, infirmières) indiquent au patient en cas de surdosage qu'il lui faut contacter le médecin traitant afin que ce dernier lui donne l'attitude à avoir. Cela permettrait d'éviter aux patients en surdosage biologique sans traduction clinique de consulter au service d'urgences. La proportion exacte de ces patients devrait être appréhendée sur une étude prospective à plus grande échelle, ne colligeant que les patients venus pour ce motif. Cela permettrait de déterminer l'attitude exacte adoptée par les patients dès la prise de connaissance de leur surdosage.

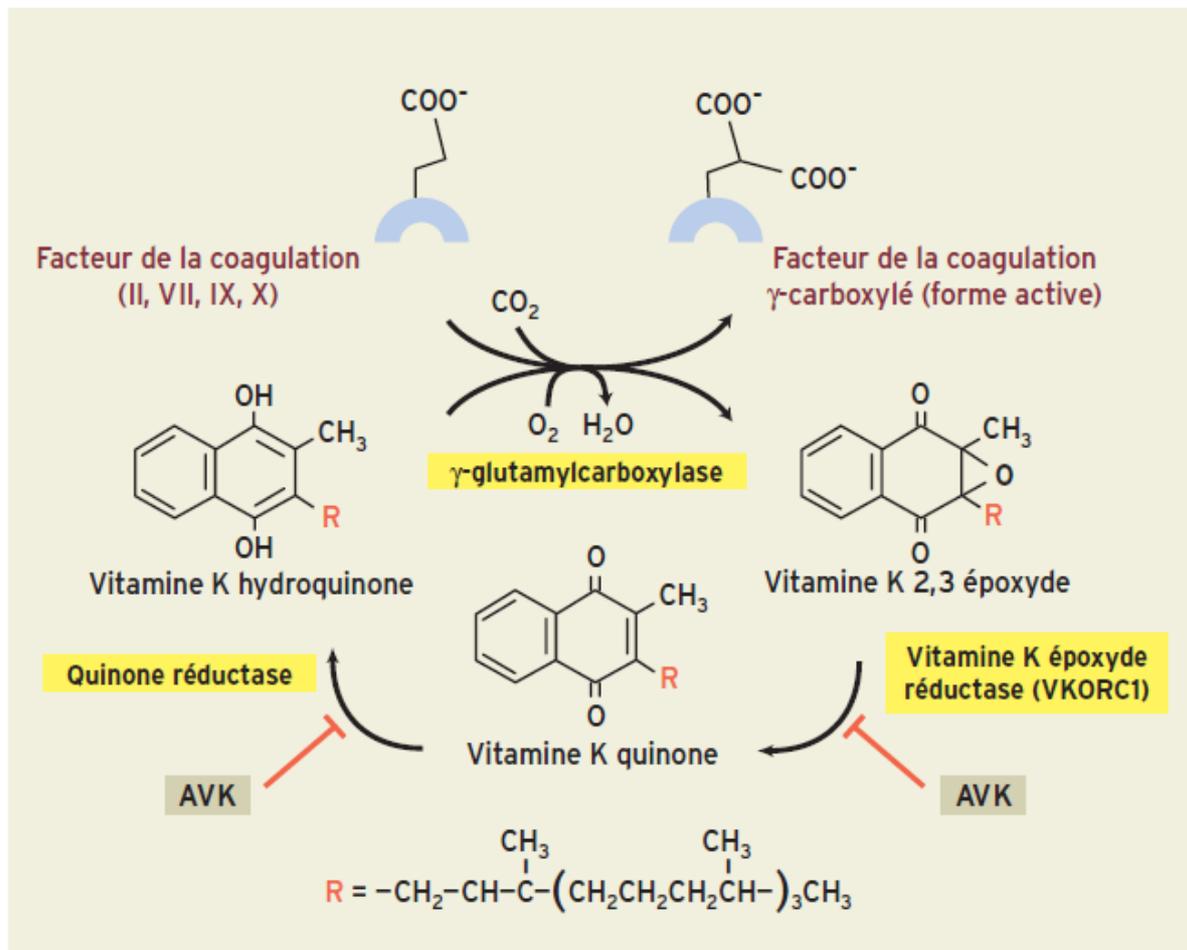
## ANNEXES :

### Annexe 1 :



The therapeutic “window” is a balance between the best reduction in thromboembolic events and increased risk of bleeding with higher intensities of anticoagulation. Adapted from Hylek EM, et al. *New Engl J Med* 1993;120:897-902

## Annexe 2 :



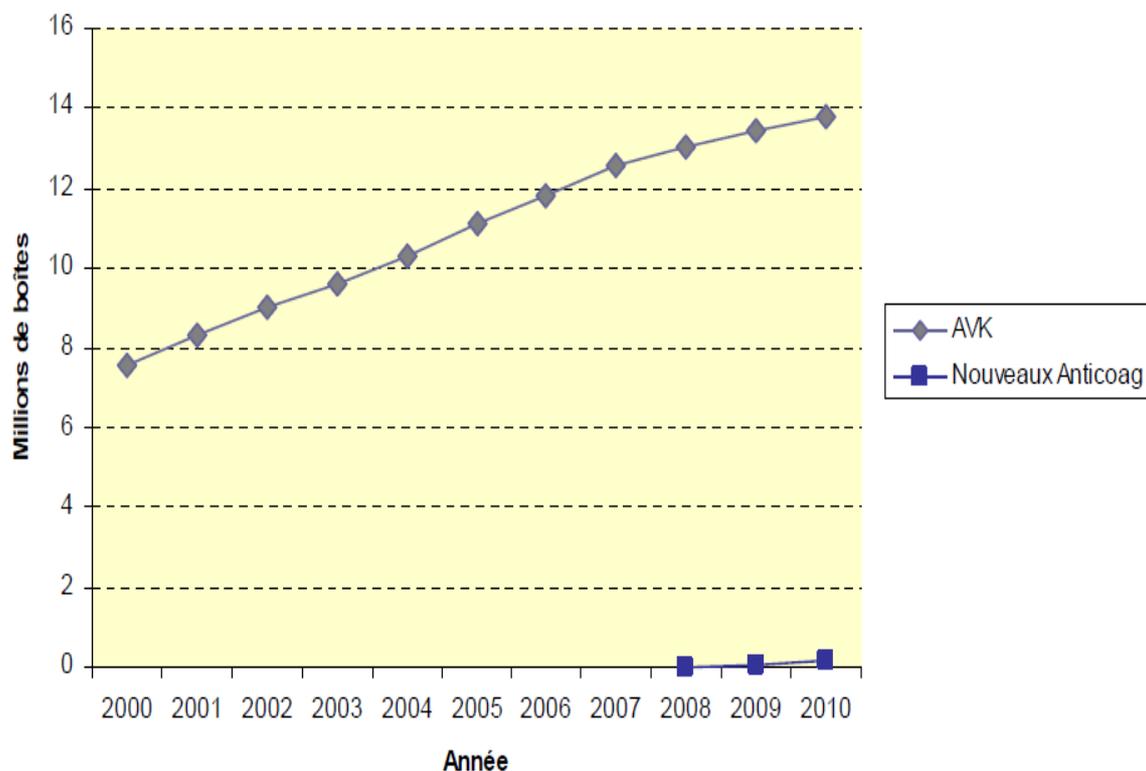
**Figure 1** Cycle de la vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK.

La vitamine K est le cosubstrat de la  $\gamma$ -glutamylcarboxylase qui, en l'utilisant, la transforme en époxyde. La fonction de la VKORC1 est de recycler la vitamine K sous forme réduite pour la rendre à nouveau disponible pour l'étape de  $\gamma$ -carboxylation nécessaire à l'activation des facteurs de la coagulation essentiels pour l'hémostase. En bloquant VKORC1, les AVK comme la warfarine interrompent le cycle de la vitamine K, empêchant la régénération de la forme réduite et inhibant consécutivement la  $\gamma$ -carboxylation des facteurs vitamine K-dépendants.

### Annexe 3 :

	Demi-vie longue : 1 prise/jour		Demi-vie courte : 2 prises/jour	
DCI	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol	
Nom commercial	COUMADINE	PREVISCAN	SINTROM	MINISINTROM
Forme	sécable	quadrisécable	quadrisécable	sécable
Dosage	2 et 5 mg	20 mg	4 mg	1 mg
Posologie initiale	5 mg	20 mg	4mg	
Ajustement	Palier de 1 mg	Palier de 5 mg	Palier de 1 mg	
Posologie moyenne	4-10 mg	20-40 mg	4-8 mg	
Demi-vie plasmatique	35-40h	30h	8h	

### Annexe 4 :



Evolution des ventes d'anticoagulants oraux (AVK, dabigatran et rivaroxaban)

### Annexe 5 :

#### L'outil de stratification du risque thromboembolique (CHADS 2)

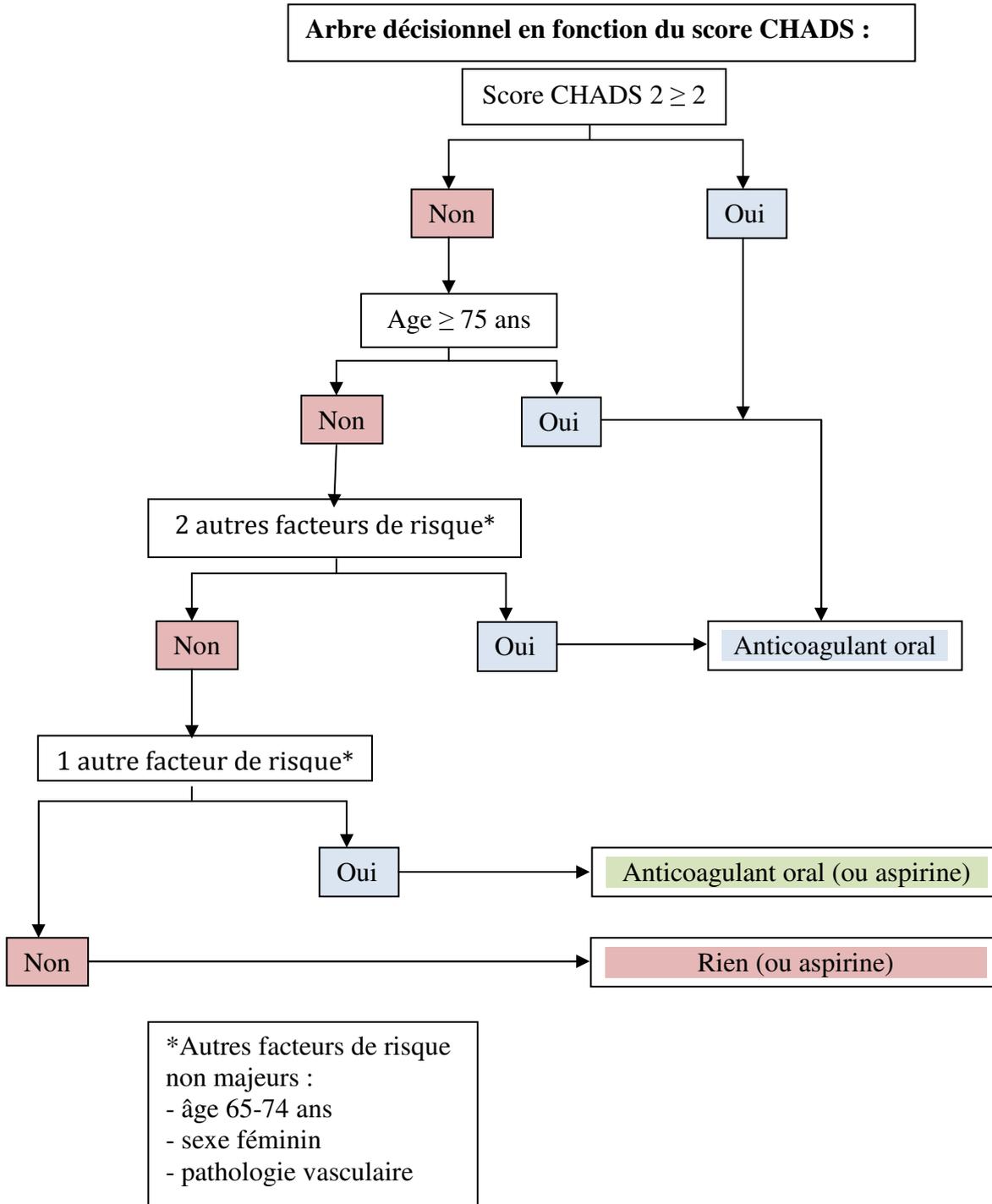
Facteur de risque	Score
Nul	0
<b>C</b> <i>Congestive Heart Failure</i> (Insuffisance cardiaque)	1
<b>H</b> Hypertension artérielle	1
<b>A</b> Age > 75 ans	1
<b>D</b> Diabète	1
<b>S2</b> <i>Stroke</i> (Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire)	2

### Annexe 6 :

#### L'outil de stratification du risque thromboembolique (CHA2DS2 VASc)

Facteur de risque	Score
Nul	0
<b>C</b> <i>Congestive Heart Failure</i> (Insuffisance cardiaque)	1
<b>H</b> Hypertension artérielle	1
<b>A</b> Age > 75 ans	<b>2</b>
<b>D</b> Diabète	1
<b>S</b> <i>Stroke</i> (Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire)	2
<b>V</b> <i>Vascular disease</i> (artériopathie périphérique, infarctus myocardique, athérome aortique)	1
<b>A</b> Age (65-74 ans)	1
<b>Sc</b> <i>Sexe category</i> (Sexe féminin)	<b>1</b>
Score maximum	9

**Annexe 7 :**





**Annexe 10 :****Schéma d'initiation de la warfarine chez les patients âgés de plus de 70 ans\***

<b>Jour</b>	<b>INR matin</b>	<b>Posologie quotidienne de Coumadine 2mg (cp) (dose de warfarine en mg) le soir</b>
1 <sup>ère</sup> prise = JO	ND	2 cp (4 mg)
2 <sup>nde</sup> prise = J1	ND	2 cp (4 mg)
3 <sup>ème</sup> prise = J2	ND	2 cp (4 mg)
J3 (= lendemain de la 3 <sup>ème</sup> prise)	<1,3	augmenter à 2 cp et demi (5 mg)
	$1,3 \leq \text{INR} < 1,5$	maintenir à 2 cp (4 mg)
	$1,5 \leq \text{INR} < 1,7$	diminuer à 1 cp et demi (3 mg)
	$1,7 \leq \text{INR} < 1,9$	diminuer à 1 cp (2 mg)
	$1,9 \leq \text{INR} < 2,5$	diminuer à ½ cp (1 mg)
	$\text{INR} \geq 2,5$	arrêter jusqu'à l'obtention d'un $\text{INR} < 2,5$ (INR tous les jours) puis reprendre à ½ cp (1 mg)
<p><i>*TP avant traitement &gt;70% et INR cible entre 2 et 3</i>  <i>ND : non déterminé ; cp : comprimé</i></p>		

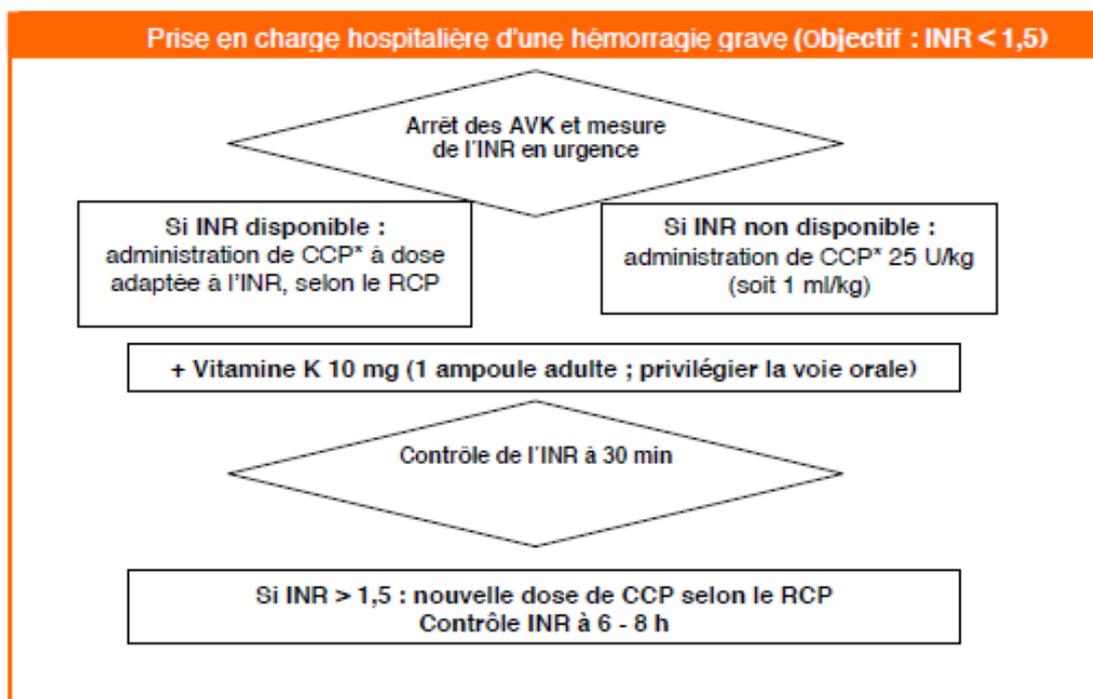
**Annexe 11 :****Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI)**

<b>Variable</b>	<b>Points</b>
Age $\geq$ 65 ans	<b>1</b>
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	<b>1</b>
Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale	<b>1</b>
Infarctus myocardique récent ou hémocrite $<$ 30% ou créatinine sérique $\geq$ 133 $\mu$ mol/l ou diabète	<b>1</b>
<b>Risque hémorragique</b>	
Faible	<b>0</b>
Intermédiaire	<b>1-2</b>
Elevé	<b>3-4</b>

**Annexe 12 :**

<b>Score HAS-BLED</b>		
	<b>Caractéristiques cliniques</b>	<b>Points</b>
<b>H</b>	<i>Hypertension</i> (hypertension artérielle)	<b>1</b>
<b>A</b>	<i>Abnormal renal and liver function</i> (Insuffisance rénale ou hépatique) 1 point chacun	<b>1 ou 2</b>
<b>S</b>	<i>Stroke</i> (Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire)	<b>1</b>
<b>B</b>	<i>Bleeding</i> (Saignement)	<b>1</b>
<b>L</b>	<i>Labile INRs</i> (INR labile)	<b>1</b>
<b>E</b>	<i>Elderly</i> (Age avancé) (âge 65 ans)	<b>1</b>
<b>D</b>	<i>Drugs or alcohol</i> (Drogue ou alcool) 1 point chacun	<b>1 ou 2</b>
	Score maximum	<b>9 points</b>

### Annexe 13 :



\* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.

### Annexe 14 :

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

## Annexe 15 :

INDICATIONS	Recommandations INR Cible (fenêtre) durée de traitement
<p>Infarctus du myocarde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...</li> <li>• prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</li> </ul>	<p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; 1-3 mois</p> <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; à vie</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</p> <p><i>* traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p>	<p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; 3-6 mois*</p>
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	<p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; durée en fonction du risque thromboembolique</p>
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

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

Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK)

Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé

Avril 2009

**Annexe 16 :**

**FICHE RECUEIL TELEPHONIQUE :**

Nom du Patient :

ATCD liés aux AVK:

ATCD de surdosage en AVK :  OUI  NON  
ATCD d'accident hémorragique sous AVK :  OUI  NON  
ATCD de consultation aux urgences pour surdosage en AVK :  OUI  NON  
ATCD d'hospitalisation pour surdosage en AVK :  OUI  NON

Suivi :

Suivi régulier par :  Généraliste  Cardiologue  Hôpital  Aucun  
Fréquence des bilans sanguins :  1x/mois  2x/mois  1x/semaine  2x/semaine  
 3x/semaine

Connaissance du traitement par AVK :

Barrière linguistique :  OUI  NON  
Troubles cognitifs/psychiatriques :  OUI  NON

Question 1 : Indication de la mise sous AVK :  OUI  NON  
Question 2 : INR cible  OUI  NON  
Question 3 : Signes de surdosage  OUI  NON

Conduite à tenir en cas de surdosage :

Appel médecin généraliste/spécialiste :  OUI  NON  
Consultation aux urgences :  OUI  NON  
Arrêt/Diminution des doses d'AVK :  OUI  NON

**Annexe 17 :**

<b>PORT-FOLIO: fiche de projet de thèse</b>	
<b>Votre projet de thèse</b>	<p>Projet agréé par la commission des thèses comme THESE DE MEDECINE GENERALE.</p> <p>Vous trouverez les remarques de la commission en cliquant sur ce lien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>AVIS DE LA COMMISSION THESES.</u></li></ul> <p>Vous êtes dispensé de la rédaction d'un mémoire.</p>
Date de la présente version du projet de fiche de thèse:	11/11/2011
Nom du directeur de thèse:	SANTIN
Adresse mail du directeur de thèse:	aline.santin@hmn.aphp.fr
Thème de la thèse:	Articulation entre médecine de ville et hospitalière dans le cadre de la prise en charge des surdosages en AVK
Contexte et justification:	<p>Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques. Leur maniement est délicat et expose à deux risques principaux : l'hémorragie liée au surdosage, la thrombose liée au sous-dosage. Cela implique une surveillance biologique stricte et une relation médecin/patient efficace.</p> <p>En France, environ 1% de la population est sous traitement et les accidents hémorragiques imputables aux AVK représentent la 1ère cause d'accident iatrogène responsable de nombreuses hospitalisations (1).</p> <p>L'éducation des patients est le rôle du spécialiste ayant instauré le traitement mais également du médecin traitant. Toutefois, il est rare qu'un jour passe sans qu'un médecin généraliste ne doive ajuster le traitement AVK d'un de ses patients.</p> <p>Fréquemment, ces patients consultent aux urgences avec découverte d'un INR supérieur aux valeurs cibles (entre 2 et 3 le plus souvent), découverte fortuite ou non selon le tableau clinique, l'hémorragie pouvant être le motif principal de la consultation.</p> <p>Il convient de comprendre comment limiter ces consultations en vue de diminuer la morbi-mortalité des ces nombreux patients ainsi que de limiter les coûts liés aux consultations et aux hospitalisations.</p> <p>Un axe majeur ainsi accessible à une amélioration notable semble être la communication entre le patient et son médecin mais également entre les médecins eux-mêmes. Il n'est pas rare de recevoir aux urgences des patients adressés par le laboratoire sans information préalable au généraliste, défaut patent de la filière de soins et notamment de la communication entre les acteurs de cette filière de soins.</p>

Hypothèse et question:	<p>Pour une prise en charge optimale des patients en surdosage en AVK, il est nécessaire d'améliorer la relation entre tous les intervenants concernés : patient, infirmière, laboratoire d'analyse médicale, médecin traitant, urgentiste.</p> <p>Question : Comment améliorer le parcours de soins des patients consultant aux urgences, et pour lesquels un surdosage en AVK a été authentifié ?</p>
Méthode:	<p>Etude rétrospective, monocentrique (CHU Henri Mondor)  Recueil de données sur logiciel informatique des urgences : coordonnées/sexe/âge des patients, motif de consultation, adressés par le généraliste ou non, prise en charge conforme aux recommandations (2) ou non, devenir.</p> <p>Appel systématique des patients avec questionnaire ciblé visant à appréhender le parcours du patient (mode d'arrivée aux urgences, contact préalable avec le médecin traitant, entre le médecin traitant et l'urgentiste), la qualité de son éducation et de son suivi initial.</p> <p>Etude de la pertinence de la consultation et/ou de l'hospitalisation via les urgences voire aux urgences.</p> <p>Inclusion : tout patient ayant consulté aux urgences et dont le bilan sanguin authentifie un INR supérieur à 3, sur une période de trois mois consécutifs en 2011.</p> <p>Non inclusion : patient ne pouvant être contacté ultérieurement (coordonnées téléphoniques non valides, étrangers...).</p> <p>Exclusion secondaire des patients n'ayant pu être recontactés.</p>
Retombées potentielles:	<p>Ce travail a pour but d'optimiser la qualité de la prise en charge des patients et notamment le circuit des patients en évaluant les différents niveaux relationnels entre intervenants. Cela permettrait de diminuer les délais de consultation pour des surdosages jugés graves mais également de diminuer les consultations inappropriées aux urgences car non nécessaires.</p> <p>Au final, un protocole en amont des urgences pourrait être envisagé et proposé aux médecins traitants pour faciliter la filière de soins chez les patients sous anticoagulants.</p>
Rôle de l'interne dans le projet de thèse:	Recueil des données, appel des patients. Exploitation des données.
Bibliographie:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) AFSSAPS : Dossier AVK, <a href="http://agmed.sante.gouv.fr">http://agmed.sante.gouv.fr</a></li> <li>2) HAS Avril 2008 , Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K en ville et en milieu hospitalier</li> <li>3) Rudd KM, Dier JG 2010 , Comparison of two different models of management services with usual medical care</li> <li>4) Hirri HM, Green PJ 2002 , Audit of anticoagulant therapy and acute hospital admissions</li> </ol>

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Boneu B, Poltron G, Gruel Y et coll. Utilisation des héparines en pratique médicale courante. *STV* 2000 ; 12 (spécial) : 12-25
- [2] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, « Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) », dans *Chest*, vol. 133, n° 6 Suppl, juin 2008, p. 160S–198S
- [3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport thématique. Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012
- [4] Philippe Leger, Jean-Pierre Cambus, Bernard Boneu, Henri Boccalon. The first anticoagulation clinic in France: organisation, promises and difficulties. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003 ; 15, n° 6 : 288–90
- [5] European Heart Rhythm Association ; European association for Cardio-Thoracic surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U and al. Guidelines for the management of atrial fibrillation : Task Force for the management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart* 2010 Oct ; 31(19) :2369-429
- [6] Josée Michaud, MD et Laurent Macle, MD. Fibrillation auriculaire : qui anticoaguler et quel agent utiliser ? Société des sciences vasculaires du Québec, novembre 2007
- [7] Héritier C, N’Guyen A, Cambus JP, Drouet L, Bal dit Solier C. Comment réduire le risque des AVK, Utilisation d’un logiciel de prescription. *Rev Prat Gen* 2007 ; 21 :42-45
- [8] Anne L. Du Breuil, M.D., and Elena M. Umland, Pharm.D. Outpatient Management of Anticoagulation Therapy. *American Academy of Family Physician* Vol 75 (7) : April 2007
- [9] Yaïci Azzedine, Parent Florence. Les anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse : comment réduire le risque thérapeutique ? *Cœur et Vaisseaux* Tome 125-05 : 287-291
- [10] Conseils aux malades sous anticoagulants oraux. *La revue du praticien*. Vol 57. Avril 2007
- [11] URCAM Ile de France. Surveillance des patients sous anti-vitamine K. Avril 2004. Fédération Française de Cardiologie (FFC) mail : [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)
- [12] Isabelle Mahé, Claire Bal dit Sollier, Gerard Duru, Hervé Lamarque, Jean-François Bergmann, Ludovic Drouet. Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Presse Med* 2006, 35 : 1797-803

- [13] Pierre Pouyanne, Françoise Haramburu, Jean Louis Imbs, Bernard Bégaud for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000 ; 320 : 1036
- [14] Chastagner M, Gault M, Aboyam V, Lacroix P. A long-term follow-up quality evaluation of patients taking oral anticoagulant therapy. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2005 Mar ; 98(3) :199-204
- [15] ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Etudes et Résultats n°398, mai 2005 et Série Etude et Recherche n°110, septembre 2011.
- [16] EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.
- [17] Hylek EM. Complications of oral anticoagulant therapy : bleeding and non bleeding, rates and risk factors. *Sem Vasc Med* 2003 August ; 3(3) : 271-8
- [18] Andrew D Blann, David A Fitzmaurice, Gregory Y H Lip. ABC of antithrombotic therapy. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ* 2003 Vol 326 : 153-156
- [19] Sunil Nadar MRCP, Nazneen Begum, Bhupinder Kaur, Sukhpreet Sandhu, Gregory Y H Lip. Patients' understanding of anticoagulant therapy in a multiethnic population. *J R Soc Med* 2003; 96:175–179
- [20] McCusker J, Bellavance F, Cardin S and al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit : the ISAR screenig tool. *J Am Geriatr Soc.* 1999 ; 47: 1229-1237
- [21] Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K : Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *The Annals of pharmacotherapy.* 2001 ; 35 (9): 1004-9
- [22] Pire V, Fouriner A, Schoevaerdt D, Spinewine A, Swine Ch. Polymedication chez la personne âgée. *Louvain Medical* 2009 ; 128, 7 : 235-240
- [23] Marieke Torn, Ward L.E, Bollen, Felix J.M.van der Meer ; and al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med.* 2005 ; 165 : 1527-1532
- [24] Palareti G, Hirsh J, Legnani C and al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28; 160(4):470-8.
- [25] Malcolm Man-Son-Hing, Andreas Laupacis. Anticoagulant-Related bleeding in Older Persons With Atrial Fibrillation. Physicians' Fears often Unfounded. *Arch Intern Med.* 2003 ; 163 : 1580-1586
- [26] Siguret Virginie, Gouin Isabelle, Pautas Eric. Anticoagulant therapy in the elderly : special considerations. *Hématologie* 2009 ; 15 (3) : 223-34

- [27] Afssaps. Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. Etude AFCRPV 2003
- [28] Lorient Marie-Anne, Beaune Philippe. Pharmacogénétique des anticoagulants oraux. La revue du praticien Vol 57. Juin 2007
- [29] Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Illiceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy : the ISAM study. J Thromb Thrombolysis. 2006 ; 21 : 73-7
- [30] Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998 Aug; 105(2):91-9
- [31] Philip S. Wells, MD; Melissa A. Forgie, MD and al. The Outpatient Bleeding Risk Index : Validation of a Tool for Predicting Bleeding Rates in Patients Treated for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Arch Intern med 2003 ; 163 : 917-920
- [32] Peter Loewen, Karen Dahri. Risk of bleeding with oral anticoagulants : an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Ann Hematol (2011) 90 : 1191-1200
- [33] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004;126(suppl):204S-233S
- [34] Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatient taking warfarin. Ann Intern Med. 1994;120:897-902
- [35] HAS. Recommandations professionnelles sur la prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008
- [36] Afssaps. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K. Actualisation Avril 2009
- [37] Crowther MA, Ageno W, Garcia D and al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009 Mar 3;150(5):293-300
- [38] Peter Baker, Ana Gleghorn, Teresa Tripp and al. Reversal of asymptomatic over-anticoagulation by orally administered vitamin K. British Journal of Haematology (2006) ; 133, 331–336
- [39] G. Denas, F. Marzot, P. Offelli and al. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. J Thromb Thrombolysis (2009) 27:340–347
- [40] Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. Am J Cardiovasc Drugs. 2004 ; 4(1):43-55.

- [41] Deeb N. Salem, Paul D. Stein, Amin Al-Ahmad and al. Traitement antithrombotique sans les valvulopathies. CHEST 2004 ; 126 : 457S-482S
- [42] Anne Holbrook, Sam Schulman, Daniel M. Witt and al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American college of chest physicians Evidence-Based clinical Practice Guidelines. CHEST 2012 ; 141(2) (suppl) : e152S-e184S
- [43] INSEE. Institut national de la statistique et des études économiques 2012
- [44] Herreros-Herz Mélanie. Prévalence des patients sous antivitamines K et modalités et type de prise en charge. Thèse pour le doctorat en médecine 2009.
- [45] HAS. Programme PMSA (prescription médicamenteuse des sujets âgés) pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques. Juillet 2008
- [46] Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Illiceto S. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. Am J Clin Pathol. 2003;120(6):944-947.
- [47] Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian J, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011; 155(10):653-659.
- [48] Gerald A. Soff. A new generation of oral direct anticoagulants. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Mar; 32(3):569-74.
- [49] HAS 2008. Evaluation de l'auto-surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K
- [50] Elaine Chiquette, Mary G. Amato, Henry I. Bussey. Comparison of an Anticoagulation Clinic with Usual Medical Care. Arch Intern Med 1998; 158 :1641-1647
- [51] Manon E Cromheecke, Marcel Levi, Louisa P Colly and al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. The Lancet. Vol 356. July 8, 2000
- [52] S. Jo-Anne Wilson, Philip S. Wells, Michael J. Kovacs and al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. CMAJ 2003; 169(4): 293-8
- [53] Anthony G. Staresinic, Christine A. Sorkness, Brian M. Goodman and al. Comparison of Outcomes Using 2 Delivery Models of Anticoagulation Care. Arch Intern Med. Vol 166. May 8, 2006
- [54] Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Related Patient education and oral anticoagulant therapy. Haematologica 2002 ; 87 : 1081-6.
- [55] Philippe Leger, Jean-Pierre Cambus, Bernard Boneu, Henri Boccalon. Les cliniques d'anticoagulants. STV n°6, vol15, juin-juillet 2003

- [56] Palareti G, Leali N, Coccheri S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996 ; 348 : 423-38.
- [57] Y. Benhamou, V. Le Cam-Duchez, J-M. Schnellier and al. Anticoagulation clinics for outpatients : A 5-year experience. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 567-572
- [58] Christensen TD. Self-management of oral anticoagulation therapy--methodological and clinical aspects. *Dan Med Bull.* 2011 May;58(5):B4284.
- [59] Magdalena Sobieraj-Teague, Dolly Daniel, Barbara Farrelly and al. Accuracy and clinical usefulness of the CoaguChek S and XS Point of Care devices when starting warfarin in a hospital outreach setting. *Thrombosis Research* 123 (2009) 909–913
- [60] Nutescu EA, Bathija S, Sharp LK and al. Anticoagulation patient self-monitoring in the United States: considerations for clinical practice adoption. *Pharmacotherapy.* 2011 Dec ; 31(12):1161-74.
- [61] Tayyaba Irfan Khan,1 Farhad Kamali,1 Patrick Kesteven an al. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *British Journal of Haematology*, 2004 ; 126, 557–564
- [62] A.P.A. Gadisseur; W.G.M. Breukink-Engbers; F.J.M. van der Meer. Comparison of the Quality of Oral Anticoagulant Therapy Through Patient Self-management and Management by Specialized Anticoagulation Clinics in the Netherlands. *A Randomized Clinical Trial.* *Arch Intern Med.* 2003;163:2639-2646
- [63] Jack Ansell, Alan Jacobson, Jonathan Levy and al. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *International Journal of Cardiology* 99 (2005) 37–45
- [64] Carl Heneghan, Alison Ward, Rafael Perera, Clare Bankhead. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322–34

## **RESUME**

L'élargissement des indications des antivitamines K a pour conséquence une augmentation du volume de prescription. Ces médicaments indispensables dans la prise en charge des accidents thromboemboliques présentent des risques non négligeables au premier rang desquels les accidents hémorragiques. Les patients présentant soit un simple surdosage soit un accident hémorragique viennent parfois consulter au service d'urgences sans en tenir informé le médecin prescripteur de l'AVK.

Cette étude monocentrique rétrospective effectuée sur une période de 4 mois s'est intéressée à la typologie des patients (n=89) présentant une suspicion de surdosage (anémie, hémorragie, INR supérieur à l'INR cible) ou un INR pathologique découvert de façon fortuite.

Les résultats obtenus révèlent que si les deux sous populations – suspicion de surdosage et découverte fortuite - sont globalement comparables, les patients présentant une suspicion de surdosage pouvaient être considérés comme mieux éduqués que les patients dont le surdosage était découvert fortuitement. Ils connaissaient mieux leur traitement par AVK (notamment les effets secondaires), avaient significativement présenté plus d'accidents hémorragiques sous AVK et étaient de fait nettement plus aptes à réagir face à un éventuel surdosage.

La prise en charge thérapeutique des patients du sous-groupe suspicion de surdosage était conforme aux recommandations en vigueur. De plus, dans la population totale étudiée, une faible proportion de consultations aux urgences aurait pu être évitée (6,7%).

Une des voies potentielles dans l'amélioration de la prise en charge des patients sous AVK pourrait être une meilleure coordination des acteurs de soins centrés autour du médecin traitant à commencer par le patient lui-même éduqué en ce sens, le laboratoire d'analyses médicales, ou l'infirmière de ville. Ainsi, certains patients pourraient ne pas avoir à consulter au service d'urgences en pareille situation.

Mots-clés : anticoagulant oral, surdosage, complications hémorragiques, risque, médecin généraliste, personnes âgées