



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

DOUBLE

168 779

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 180



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Véronique MERVELAY

Le 3 décembre 2003

**EVALUATION DE L'EDUCATION DU PATIENT TRAITE PAR ANTAGONISTE
DE LA VITAMINE K EN MEDECINE GENERALE EN LORRAINE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur PAILLE

Président

M. le Professeur LECOMPTE

M. le Professeur WAHL

M. le Docteur en médecine MAISON

Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229132 1

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

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

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

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

A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur F. PAILLE,
Professeur de Thérapeutique (option clinique)

Vous avez accepté et soutenu le sujet proposé
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance

A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur T. LECOMPTE,
Professeur d'Hématologie

Nos projets communs de thèse sur les AVK ont permis d'obtenir votre soutien
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance

A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur D. WAHL,
Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Vos informations ont guidé la réalisation de cette thèse
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance

A notre Juge

Monsieur le Docteur F. MAISON,

Médecin généraliste

Votre attention envers vos patients et votre disponibilité sont un exemple

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance

A Sébastien

A mes parents

A toute ma famille

A mes amis

Au Docteur H. PIERSON

J'adresse des remerciements sincères au service d'épidémiologie pour son aide précieuse, ainsi qu'au personnel de la CAC de l'hôpital de Rangueil à Toulouse pour son accueil et les informations apportées.

SERMENT

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

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

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

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

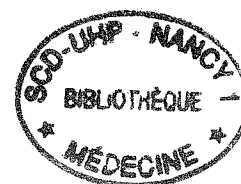
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



I – INTRODUCTION	page 19
II – LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K	page 22
1 – HISTORIQUE	page 23
2 – LES VOIES DE LA COAGULATION	page 23
3 – MECANISME D’ACTION DES AVK	page 25
4 – LES MOLECULES	page 26
5 – INDICATIONS ET DUREES DE TRAITEMENT PAR AVK	page 28
6 – CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT PAR AVK	page 32
7 – IATROGENICITE DES AVK	page 40
7 – 1 – Complications hémorragiques	page 40
7 – 2 – Complications non hémorragiques	page 45
7 – 3 – Conduites à tenir en cas de surdosage	page 46
8 – SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR AVK	page 49
9 – INITIATION ET ARRET DU TRAITEMENT PAR AVK	page 52
10 – MOYENS ACTUELS D’EDUCATION ET DE SURVEILLANCE	page 53
10 – 1 – Les services d’anticoagulation	page 53
10 – 2 – L’informatique	page 57
10 – 3 – L’autogestion par le patient	page 58
10 – 4 – Evaluations de l’éducation des patients	page 60
III A – METHODE DE L’ETUDE	page 62
1 – SELECTION DES SUJETS	page 63
2 – LES QUESTIONNAIRES	page 63
3 – EVALUATION	page 63
III B - RESULTATS DE L’ETUDE	page 71
1 – RESULTATS CONCERNANT LES PATIENTS	page 72
1 – 1 – Age et sexe	page 72
1 – 2 – Traitement prescrit	page 74
1 – 3 – Information du patient	page 76
1 – 4 – Informations acquises par le patient	page 78
2 – RESULTATS CONCERNANT LES MEDECINS GENERALISTES	page 91
2 – 1 – Prescripteur initial d’un traitement par AVK	page 91
2 – 2 – Transmissions des conseils au médecin généraliste	page 91
2 – 3 – Transmission des conseils au patient	page 92
2 – 4 – Carnet de suivi	page 93

2 – 5 – Temps nécessaire à la formation du patient	page 93
2 – 6 – Valeur biologique utilisée par le médecin généraliste	page 94
2 – 7 – Matériel utilisé par les médecins généralistes	page 96
2 – 8 – Autonomie des patients	page 96
2 – 9 – Intérêt des SAC	page 97
IV – DISCUSSION	page 98
1 – CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRAITES	page 100
1 – 1 – Age et sexe	page 100
1 – 2 – Traitement prescrit	page 101
1 – 3 – Connaissances acquises	page 102
2 – TRANSMISSION DES CONSEILS ET DES INFORMATIONS	page 108
2 – 1 – Transmission au médecin généraliste	page 109
2 – 2 – Transmission du médecin généraliste au patient	page 110
2 – 3 – L’avis des patients	page 111
3 – INTERET DES SAC DANS LA GESTION DU TRAITEMENT	page 112
3 – 1 – Autonomie des patients	page 112
3 – 2 – Intérêt des SAC	page 113
V – CONCLUSION	page 116
VI – BIBLIOGRAPHIE	page 118



Abréviations :

AFSSaPS	: Agence Française de Sécurité SANitaire et des Produits de Santé
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
AVK	: Antagonistes de la Vitamine K
FA	: Fibrillation Atriale
HTA	: Hypertension Artérielle
HTAP	: Hypertension Artérielle Pulmonaire
INR	: International Normalized Ratio (rapport international et normalisé des Temps de Quick)
ISI	: Index de Sensibilité International
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PIVKA	: Protein Induced by Vitamin K Absence
PPSB	: Prothrombine, Proaccélérine, facteurs Stuart et antihémophilique B
PTR	: Prothrombin Time Ratio
SAC	: Service d'AntiCoagulation
TCA	: Temps de Céphaline avec Activateur
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
TQ	: Temps de Quick



- I -

INTRODUCTION

En 1948, I.S. Wright, pionnier américain du traitement anticoagulant oral après infarctus du myocarde, affirmait : «Il ne suffit pas de dire qu'un patient est traité par anticoagulants. Les questions clés auxquelles il faut répondre sont : à quelle dose, pour quelle durée, à quel niveau d'efficacité est-on arrivé et s'est-on maintenu ? Avec ces informations, il devrait être possible de déterminer si un échec est dû au traitement ou à celui qui l'administre».

Le traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK) est actuellement un sujet d'intérêt majeur. En témoigne le nombre important de publications référencées.

L'AFSSaPS met à disposition des professionnels de santé et des patients depuis janvier 2001, sur son site Internet, des informations concernant les AVK et leur utilisation et a créé un comité de iatrogénie.

Un accord de bon usage des soins a été établi en 2003 entre les professionnels de santé et l'assurance maladie afin d'améliorer le suivi biologique des patients. Le médecin généraliste transmet, au biologiste, le nom du médicament, sa dose, l'indication et/ou la zone thérapeutique cible de l'INR. Le biologiste utilise l'INR uniquement, informe le patient sur les effets indésirables des AVK et la nécessité d'un suivi biologique régulier, prévient le médecin et le patient en cas d'INR inadapté.

Le laboratoire commercialisant la fluindione vient d'éditer un CD Rom à l'intention du corps médical regroupant les caractéristiques des AVK, des cas cliniques et des informations pratiques.

La prescription des AVK en France concerne 1 % de la population (21), soit environ 600 000 patients et les AVK sont prescrits initialement par les médecins généralistes dans 90% des cas (1). Quarante-et-un pour cent des prescriptions concernent les maladies cardiaques non ischémiques, 14% la maladie thromboembolique veineuse, 13% les cardiopathies ischémiques ; les 31% restant correspondent à des indications diverses. La maladie thromboembolique veineuse et la fibrillation atriale sont des maladies du sujet âgé (14). Ces patients fragiles, souvent traités pour d'autres pathologies, ont un risque important d'interactions médicamenteuses donc de complications potentielles. Les AVK sont d'ailleurs la classe thérapeutique la plus souvent responsable d'hospitalisation pour accident iatrogène en France (1).

Le traitement par AVK, pour les pathologies chroniques, nécessite une prise en charge au long cours. Cette prise en charge comporte des contraintes tant pour le patient que pour l'équipe médicale. Ceci expose à un risque d'épuisement, de lassitude dans l'observance ou le respect des contraintes, un manque d'investissement dans la prise en charge.

La gestion d'un traitement par AVK fait intervenir le patient, le médecin généraliste et un ou plusieurs médecins spécialistes (biologiste, hématologiste, cardiologue...). Le rôle de chacun est différent et nécessaire à chaque étape : prescription initiale du traitement, surveillance clinique et biologique, arrêt du traitement.

Certains pays ont une politique de gestion très différente de celle de la France permettant très probablement de réduire le nombre de complications liées aux AVK. Les méthodes employées font intervenir le patient, le médecin généraliste et les médecins spécialistes dans des structures nommées cliniques ou services d'anticoagulation. Les Pays-Bas et l'Italie, notamment, ont intégré ces structures dans un système national qui privilégie l'éducation du patient et le suivi dans un réseau médical multidisciplinaire.

Après un rappel sur les AVK et les moyens actuels d'éducation, nous évaluerons cette éducation chez les patients lorrains traités par AVK et suivis par leur médecin généraliste, à l'aide d'une enquête par questionnaires adressés aux médecins généralistes et à leurs patients, afin de mettre en évidence les facteurs exposant les patients au manque d'informations et donc à la survenue de complications.

- II -

**LES ANTAGONISTES
DE LA VITAMINE K**

1 – HISTORIQUE (2)

En 1922, la maladie du mélilot est décrite parmi le bétail aux Etats-Unis par F.W. Schofield, vétérinaire. Cette maladie hémorragique est liée à la consommation de cette plante fourragère (le mélilot blanc) oxydée après avoir insuffisamment séché. Le parfum du mélilot est lié à la présence de coumarine dont le terme dérive de « coumarouna » ou gaïac de Cayenne dont la fève contient la coumarine qui est extraite pour entrer dans la composition de parfums.

En 1929, le danois H.C.P. Dam observe un syndrome hémorragique chez des poulets dont l'alimentation ne comporte aucun corps gras.

En 1930, un déficit en prothrombine est identifié dans ces deux cas et se trouve lié à la présence d'un produit de dégradation de la coumarine.

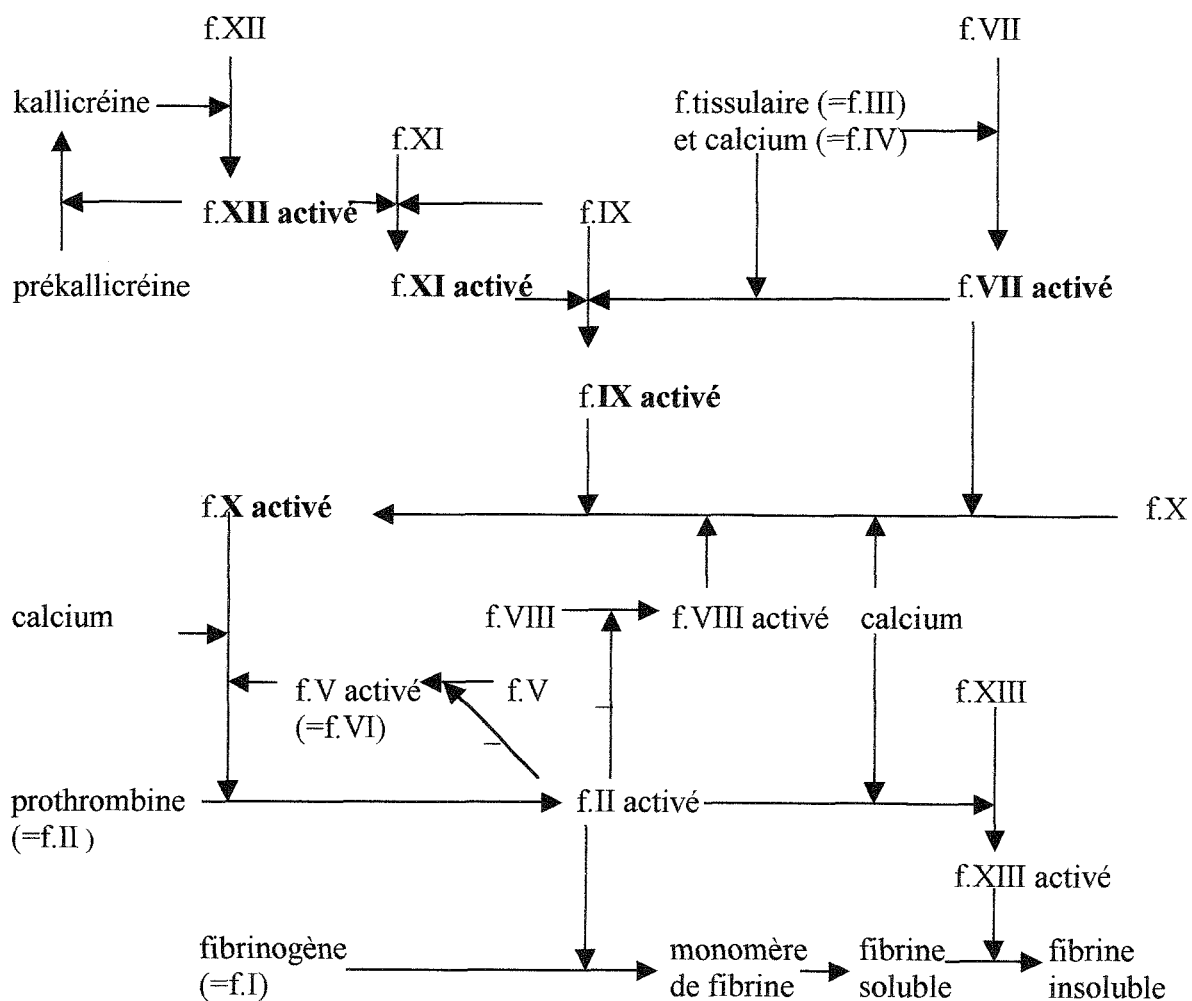
En 1934, Link et Campbell isolent le dicoumarol par oxydation de la coumarine en 4-hydroxycoumarine et le synthétisent en 1940. Puis ils produisent, à la fin des années 40, des dérivés dont le composé 42 qui sera utilisé comme raticide plus efficace que le dicoumarol et nommé warfarine. Ce terme est l'acronyme de Wisconsin Alumni Research Foundation coumARIN. L'utilisation de la warfarine sera répandue chez les patients au milieu des années 50 après que le Président Eisenhower en bénéficie en post-infarctus.

Par ailleurs, H.C.P. Dam évoque, en 1935, l'existence d'une vitamine K, dont le déficit expose à des troubles hémorragiques et obtient le Prix Nobel en 1943 avec l'américain E.A. Doisy qui a extrait cette vitamine et décrit sa structure en 1939.

2 – LES VOIES DE LA COAGULATION

Le schéma ci-après représente les deux voies d'activation du facteur X permettant d'aboutir à la formation de thrombine, transformant le fibrinogène en fibrine.

La protéine S potentialise la protéine C activée qui inhibe les facteurs V et VIII activés.



f. V Proaccélélerine

f. VII Proconvertine (demi-vie = 6 h)

f. VIII Globuline anti-hémophilique A

f. IX Globuline anti-hémophilique B
(demi-vie = 24 h)

f. X Facteur Stuart (demi-vie = 36 h)

f. XI Prothromboplastine de Rosenthal

f. XII Facteur Hageman

f. XIII Facteur stabilisant de la fibrine

Les voies de la coagulation

3 – MECANISME D'ACTION DES AVK

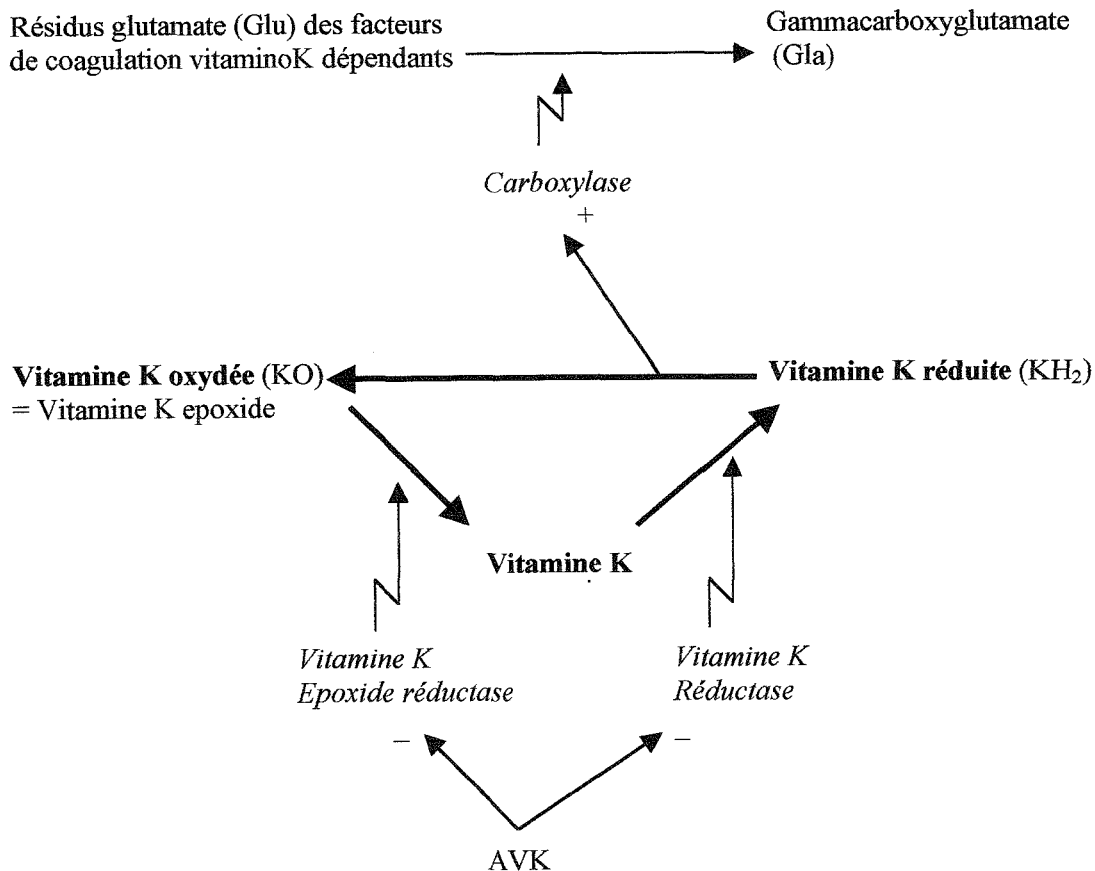
L'apport de vitamine K chez l'homme est à la fois exogène (apport de vitamine K1 d'origine végétale et animale) et endogène (production de vitamine K2 par la flore intestinale bactérienne). Cette molécule passe rapidement la barrière intestinale, se fixe à 97 % sur les protéines plasmatiques, est stockée 8 jours dans le foie, puis détruite et éliminée par le rein sous forme inactivée. Elle agit comme cofacteur d'une carboxylase permettant la gamma-carboxylation des précurseurs des facteurs II, VII, IX et X ou facteurs vitaminoK dépendants.

Les AVK sont des produits de synthèse, actifs par voie orale. Au niveau de l'hépatocyte (22), ils inhibent la vitamine K epoxide réductase et la vitamine K réductase. Ces deux enzymes sont nécessaires au recyclage de la vitamine K passant de la forme réduite à la forme oxydée en activant une carboxylase nécessaire à l'activation des facteurs VII, puis IX, puis X et enfin du facteur II par gamma-carboxylation de leurs résidus glutamate. Lors de l'utilisation d'AVK, on observe alors, au niveau sanguin, une augmentation de vitamine K epoxide et de facteurs de coagulation non carboxylés donc inactifs : les PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence) (Hemker 1963) avec un phénomène d'hypercoagulabilité initiale pendant environ 48 heures liée à l'absence de l'action inhibitrice des protéines C et S sur les facteurs V et VII activés.

En effet les AVK inhibent également la carboxylation des protéines C et S.

La prothrombine activée possède environ 10 à 13 résidus gammacarboxyglutamate. L'activité coagulante est réduite de 30% si ce chiffre passe à 9. Elle est réduite de plus de 95% si ce chiffre est inférieur à 6.

Il existe un système parallèle de vitamine K réductase, insensible aux AVK et actif en cas de forte concentration tissulaire de vitamine K1. Ainsi l'activité des AVK est inhibée par administration de vitamine K1 qui rend le patient résistant aux AVK pendant 7 à 10 jours (22).



4 – LES MOLECULES

En France, cinq molécules, dérivées de l'indanedione (phénindione, fluindione) ou de la coumarine (acénocoumarol, tiocloumarol, warfarine) sont commercialisées et classées selon leur demi-vie. Il existe également la phenprocoumone MARCOUMAR[®], non commercialisée en France, à demi-vie très longue de 160 heures.

En 2000 en France, 77% des prescriptions concernent la fluindione, 16% l'acénocoumarol, 3 à 5% seulement la warfarine (21) alors qu'il s'agit de la molécule la plus utilisée par les anglo-saxons, et donc dans les études internationales. En Italie, seuls sont disponibles l'acénocoumarol et la warfarine (24).

On estime, bien que ce soit empirique, que 6 mg de warfarine correspondent à 4 mg d'acénocoumarol ou 20 mg de fluindione (3).

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Demi- vie (heures)	Dose par comprimé (mg)	Dose initiale (mg)	Taux de fixation protéique (%)	Délai habituel de normalisation de la coagulation après arrêt (jours)
½ vie courte						
acénocoumarol (non sécable)	SINTROM® MINI-SINTROM®	8,7	4 1	4 1	97 97	2-3
phénindione (sécable en 2)	PINDIONE®	5 à 10	50	50	90	2-4
½ vie longue						
tiocloamarol (sécable en 4)	APEGMONE®	24	4	4	95	2-4
fluindione (sécable en 4)	PREVISCAN®	31	20	20	95	3-4
warfarine (sécable en 2)	COUMADINE®	36 à 42	2 ou 5	6	97	4

Les AVK ont une absorption digestive rapide. La fixation protéique est importante, de 90 à 97 %, avec un site de fixation variable selon la famille dont est dérivée la molécule. Il reste donc 3 à 10 % de forme active. Le métabolisme est hépatique avec élimination rénale ou biliaire sous forme inactive. En ce qui concerne la warfarine (26), composée d'un mélange racémique, l'énantiomère S est oxydé par la voie du cytochrome P450 dans le foie donc avec excrétion biliaire, et l'énantiomère R est métabolisé par une voie enzymatique différente en un alcool inactif et éliminé par voie urinaire.

Les molécules à demi-vie longue sont administrées une fois par jour, en privilégiant le soir, afin de pouvoir réaliser l'INR le matin et modifier la posologie dans la journée. Par contre il est recommandé de prescrire les molécules à demi-vie courte en deux prises espacées de 12 heures lorsque l'INR est trop fluctuant (17,20).

Des études ont montré un avantage dans l'utilisation des molécules de demi-vie longue (20) : un traitement de longue durée par warfarine permet d'obtenir un INR moins fluctuant qu'avec l'acénocoumarol donc nécessite moins de contrôles biologiques ou de modifications de posologie.

Par contre, cette meilleure stabilité de l'INR n'apparaît pas lors de traitements de courte durée. De plus les accidents hémorragiques seraient moins fréquents sous acénocoumarol que sous phenprocoumone dont la demi-vie est encore plus longue.

5 – INDICATIONS ET DUREES DE TRAITEMENT PAR AVK (17,24,28)

5 – 1 – Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

Les AVK sont efficaces en prévention primaire en chirurgie orthopédique et en prévention secondaire. Il est recommandé de traiter un premier épisode de TVP pendant 3 à 6 mois afin de réduire le taux de récurrences de moitié (étude DURAC (59)). Il est également recommandé d'instaurer un traitement de durée prolongée pour les patients porteurs de troubles de l'hémostase et pour les récurrences de TVP (étude DURAC II (60) : 2,6 % de récurrences sous traitement contre 20,7 % sans traitement après 4 ans) sans que ne soit observée d'augmentation importante du risque hémorragique.

L'INR cible se situe entre 2 et 3. En prévention primaire en chirurgie orthopédique, un INR entre 1,5 et 2,5 est recommandé pour les patients aux antécédents de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire. Le traitement par AVK peut être poursuivi jusqu'à déambulation complète. L'héparine reste cependant le traitement de première intention.

En cas d'HTAP, la fédération italienne des SAC recommande de traiter au long cours avec INR entre 2 et 3, pour améliorer le pronostic (des examens post mortem ont trouvé des thrombi occlusifs des veinules et artérioles pulmonaires).

5 – 2 – Prothèses valvulaires cardiaques

En cas de prothèse mécanique, un traitement AVK est justifié d'autant que le risque thromboembolique est multiplié par 5,6 sans traitement et 4,8 sous traitement par antiagrégant plaquettaire. On estime qu'en l'absence de traitement anticoagulant, 8% des patients porteurs de valve cardiaque mécanique sont exposés à un risque thrombotique (22).

Un INR entre 3 et 4,5 est recommandé pour les prothèses mécaniques en position mitrale, les prothèses mécaniques de première génération (Starr-Edwards, Björk-Shiley standard, Omniscience), les prothèses mécaniques aortiques chez les patients à risque embolique (antécédent d'accident thromboembolique, fibrillation atriale, dilatation cavitaire marquée, dysfonction ventriculaire gauche sévère). La fédération néerlandaise des « Thrombosis Centers » propose un INR plus élevé entre 3,5 et 4,8.

Un INR entre 2 et 3 est recommandé, en l'absence de facteur de risque embolique, pour les prothèses mécaniques aortiques de deuxième génération (valves à ailettes, Björk-Monostut) et les prothèses biologiques dans les trois mois postopératoires. S'il existe un

facteur de risque thromboembolique, le traitement par AVK doit être poursuivi indéfiniment : fibrillation atriale, thrombus intra-auriculaire au moment de la chirurgie ou antécédent de complication thromboembolique.

5 – 3 – Valvulopathies

Les valvulopathies sont à haut risque thromboembolique.

Pour le rétrécissement mitral, ce risque est accentué par les facteurs suivants : âge, fibrillation auriculaire, antécédent d'accident thromboembolique, présence d'une thrombose atriale gauche, caractère serré de la sténose mitrale, diamètre de l'oreillette gauche supérieur à 50 mm.

Le traitement par AVK est efficace s'il existe une fibrillation auriculaire mais également si le patient est en rythme sinusal avec un ou plusieurs des facteurs de risque cités. 100 mg d'aspirine peuvent être ajoutés si une récurrence thromboembolique est constatée sous AVK.

Ces observations sont identiques en cas d'insuffisance mitrale, avec un facteur supplémentaire en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche.

Le prolapsus de la valve mitrale et les valvulopathies aortiques ne nécessitent pas de traitement par AVK sauf en cas d'association à une fibrillation auriculaire ou à des antécédents thromboemboliques.

Dans l'endocardite infectieuse, il est justifié en fonction de la valvulopathie en cause.

L'INR cible se situe entre 2 et 3 dans tous les cas.

5 – 4 – Fibrillation atriale

La FA est également à haut risque thromboembolique avec une incidence annuelle de 4,5% en l'absence de traitement (22). L'incidence est majorée en cas d'association à une valvulopathie, notamment au rétrécissement mitral. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé. En effet, la prévalence augmente avec l'âge : 0,2 % entre 25 et 34 ans, 15 % après 75 ans.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des AVK en prévention primaire (AFASAK (61), SPAF I (62), CAFA (63), SPINAF (64), BAATAF (65)) et secondaire (SPAF II (66)). L'étude SPAF III (67) a montré que les AVK avec INR entre 2 et 3 avaient une efficacité supérieure à l'association AVK faible dose et aspirine 325 mg/jour. L'aspirine seule est

préférable chez les sujets de moins de 65 ans sans antécédent thromboembolique ou de cardiopathie, peu observant ou présentant une contre-indication aux AVK.

L'INR cible se situe entre 2 et 3.

En cas de cardioversion électrique ou médicamenteuse, les AVK doivent être prescrits au moins trois semaines avant si la FA évolue depuis plus de 48 heures et doivent être poursuivis au moins quatre semaines après régularisation. En cas d'hyperthyroïdie, la cardioversion doit être réalisée 16 semaines après normalisation des hormones thyroïdiennes.

5 – 5 – Infarctus du myocarde

Les études ne sont pas concluantes et suggèrent que les AVK ne représentent pas un traitement de première intention, contrairement à l'aspirine, mais doivent être prescrits au long cours avec un INR cible entre 2 et 4 s'il persiste un facteur emboligène.

5 – 6 – Thrombose intracardiaque

Une anticoagulation avec INR entre 2 et 3 est recommandée, quelle que soit la pathologie associée, et tant que le thrombus est détectable.

5 – 7 – Thromboses artérielles récidivantes

La fédération italienne des SAC propose une anticoagulation au long cours avec INR entre 3 et 4,5.

5 – 8 – Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

En cas d'AVC non hémorragique, un traitement par AVK peut être introduit après héparinothérapie, si l'origine est embolique ou liée à un syndrome des antiphospholipides, et si les lésions sont minimales ou modérées. En cas de lésions étendues ou d'HTA, le traitement par AVK doit être différé à 2 voire 3 semaines.

Indications	Durée
Thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires prouvées. Prévention de leurs récurrences.	-Thrombose distale post-opératoire : 4 à 6 semaines si disparition des facteurs de risque -Thrombose proximale : 3 à 6 mois . Si cause identifiée et réversible, ou si cause disparue : 3 mois . Prolonger si thrombophilie ou facteur de risque permanent -Thrombose veineuse profonde récidivante : plus de 6 mois, voire à vie -Embolie pulmonaire : 3 à 6 mois
Prévention primaire des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche	Au cas par cas car fonction du risque thromboembolique (10 jours d'HBPM habituellement, mais AVK possibles jusqu'à déambulation complète)
Prothèse valvulaire	-Valve mécanique, bio prothèses (s'il existe un autre facteur de risque thromboembolique): à vie -Bio prothèse sans autre facteur de risque : 3 mois postopératoires
Rétrécissement mitral (RM)	A vie (ou tant que le rapport bénéfice/risque est favorable) si fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique, ou si rythme sinusal avec facteurs de risque embolique (dilatation de l'oreillette gauche, thrombus intra cavitaire ou contraste spontané, RM serré, antécédent de complication thromboembolique artérielle)
Insuffisance mitrale, valvulopathie aortique	A vie (ou tant que le rapport bénéfice/risque est favorable) si fibrillation auriculaire ou antécédent thromboembolique artériel
Fibrillation atriale paroxystique ou chronique	- A vie (ou tant que le rapport bénéfice/risque est favorable) à partir de 65 ans. Avant 65 ans : acide acétylsalicylique si absence de facteurs de risque thromboembolique artériel (antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué, insuffisance coronaire ou cardiaque, HTA, diabète, RM, myocardiopathie dilatée), sinon AVK -Trois semaines avant et 4 semaines après une cardioversion , à tout âge
Suites d'infarctus du myocarde	- A vie (ou tant que le rapport bénéfice/risque est favorable) si associé à une fibrillation auriculaire ou un antécédent thromboembolique artériel, ou en prévention de la récurrence d'infarctus chez les patients intolérants à l'acide acétylsalicylique ou au clopidogrel - 1 à 3 mois en prévention des complications thromboemboliques artérielles si infarctus compliqué (anévrisme ventriculaire gauche, thrombus intra cavitaire, dysfonction ventriculaire gauche sévère), ou tant que persiste le risque thromboembolique
Prévention des thromboses sur cathéter	Tant que le cathéter est en place, à faible posologie ne modifiant pas l'INR

Résumé des indications thérapeutiques des AVK et durées de traitement (13,14,24)

6 – CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT PAR AVK

6 – 1 - Absolues

1 - grossesse et allaitement (17,24) : en raison du passage de la barrière placentaire, dans le lait maternel, et du risque tératogène et hémorragique chez l'enfant.

Les AVK passent la barrière placentaire surtout de la 6^{ème} à la 12^{ème} semaine de gestation. Le syndrome polymalformatif de Conradi-Hünemann est une des complications associant chondrodysplasie ponctuée (calcifications épiphysaires multiples, dysplasie et hypoplasie nasale, bosse frontale, nanisme portant sur les segments proximaux), atrophie du nerf optique, cataracte congénitale, retard intellectuel, ichtyose ou hyperkératose.

Le risque de fausse-couche spontanée concerne 30 à 40 % des grossesses sous AVK (7). Il existe également un risque d'hémorragie fœtale, notamment intracérébrale et de lésions osseuses probablement liées à une réduction de l'ostéocalcine.

Les AVK sont donc contre-indiqués en dehors du deuxième trimestre de grossesse. Le premier trimestre est exposé au risque d'embryopathie estimé de 5 à 30% selon les auteurs et nécessite donc un relais par héparine sous-cutanée (22). Le troisième trimestre expose au risque hémorragique lors de l'accouchement. L'utilisation d'héparine est donc à privilégier avec reprise des AVK après la délivrance (ou 4 à 5 jours après une césarienne).

Cependant certaines observations relèvent plus de complications graves lors de grossesses sous héparine que sous AVK conduisant certains auteurs à poursuivre les AVK jusque la 36^{ème} semaine d'aménorrhée avec INR entre 2 et 3. Puis la patiente est hospitalisée pour effectuer un relais par héparine, stoppé avant l'accouchement et repris 6 à 12 heures après, avec relais par AVK après 3 à 6 jours.

En ce qui concerne l'allaitement, seule la warfarine ne passerait pas dans le lait maternel et n'est donc pas contre-indiquée. Ajouter 2 mg par semaine de vitamine K1 per os chez le nourrisson est une solution discutée.

En conclusion, une contraception est nécessaire chez toute femme sous AVK en âge de procréer et un test de grossesse doit être réalisé au moindre retard de règles. Le stérilet est contre-indiqué.

2 - après saignement majeur, surtout avec risque vital, il est conseillé d'éviter les AVK pendant au moins un mois.

3 - galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, déficit en lactase, en raison de la présence de lactose dans chaque forme commerciale.

4 - intolérance ou allergie au gluten en raison de la présence d'amidon de blé dans les formes commerciales de fluindione, phénindione et tiocloमारол.

6 – 2 – Relatives

6 – 2 – 1 – Médicamenteuses

Il existe 2 types d'interaction :

Interaction pharmacocinétique

La concentration plasmatique de l'AVK peut être modifiée par les molécules agissant sur son absorption, sa liaison aux protéines plasmatiques ou son métabolisme. Il faut alors modifier la dose d'AVK et surveiller l'INR à chaque modification thérapeutique (arrêt ou introduction de tout médicament).

Interaction pharmacodynamique

Certains médicaments, comme l'aspirine, peuvent modifier l'activité des AVK sans modifier leur concentration plasmatique mais par effet synergique ou antagoniste.

Ce tableau regroupe les molécules pour lesquelles est recensée une interaction (12) :

AUGMENTATION DE L'ACTIVITE DE L'AVK	DIMINUTION DE L'ACTIVITE DE L'AVK
Contre-indications absolues	
- acide acétylsalicylique à doses > 3g/j (voie générale) - miconazole (voie générale et gel buccal) - phénylbutazone (voie générale)	- millepertuis (voie orale, inducteur enzymatique)
Associations déconseillées	
- acide acétylsalicylique à faibles doses (voie générale) - AINS (voie générale) - chloramphénicol (voie générale) - diflunisal - 5-Fluoro-uracile (pour la warfarine)	0

Associations à prendre en compte	
- antiagrégants plaquettaires (sauf AINS et acide acétylsalicylique) - intoxication alcoolique aiguë - thrombolytiques	- intoxication alcoolique chronique
Associations nécessitant des précautions d'emploi	
- allopurinol - amiodarone - androgènes (voie orale) - anti-COX 2 - antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) - benzbromarone (uricosurique) - céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) - carbamazépine - cimétidine > ou = 800 mg/j - cisapride - cyclines (voie générale) - cytotoxiques - danazol (pour la warfarine) - disulfirame (pour la warfarine) - fibrates (clofibrate, fénofibrate, gemfibrozil) - fluconazole, itraconazole - fluoroquinolones - glucocorticoïdes (voie générale sauf hydrocortisone en substitution dans la Maladie d'Addison) - hormones thyroïdiennes - inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase (atorvastatine, cérivastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine) - macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) - nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) (voie générale) - orlistat - paracétamol - pentoxifylline - phénytoïne - propafénone - raloxifène, tamoxifène - ritonavir - sulfaméthoxazole - tibolone - viloxazine - vitamine E > ou = 500 mg/j	- aminogluthétimide - colestyramine - cytotoxiques - sucralfate - inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, rifabutine, primidone, rifampicine, griséofulvine) - phénytoïne

Dans les SAC italiens, on considère qu'il y a interaction si, en l'absence de toute autre cause évidente, l'INR a dépassé 5 lors de la prise d'un médicament ou si la posologie de l'AVK a dû être modifiée de plus de 25% pour conserver un INR cible, chez un patient équilibré c'est-à-dire dont l'INR est en zone thérapeutique sur 3 dosages successifs. Ce critère a permis de réaliser une enquête sur 5 ans mettant en évidence les interactions les plus fréquentes (24) :

amiodarone	fibrates
carbamazépine	erythromycine
cotrimoxazole	rifampicine
ciprofloxacine	phénobarbital
piroxicam	phénytoïne

Par exemple, à l'introduction d'amiodarone, la dose d'AVK doit être réduite d'environ 35% (23 à 46%). A l'arrêt de l'amiodarone, la dose doit être augmentée d'environ 63% (28 à 160%).

Dans la littérature, P.S. Wells a identifié les interactions les plus fréquentes (25):

Potentialisation par :

- 6 antibiotiques : cotrimoxazole, érythromycine, fluconazole, isoniazide, métronidazole, miconazole
- 5 molécules de cardiologie : amiodarone, clofibrate, propafénone, propranolol
- phénylbutazone, piroxicam, cimétidine, oméprazole

Inhibition par :

- 3 antibiotiques : griséofulvine, rifampicine, nafcilline
- 3 molécules à action neurologique centrale : barbituriques, carbamazépine, chlordiazepoxide
- cholestyramine, sucralfate.

En conclusion :

1 – Les interactions majeures auront lieu avec :

- les molécules ayant une forte fixation protéique et pouvant entrer en compétition avec les AVK sur les sites de fixation, augmentant la fraction libre donc active de la molécule
- les molécules modifiant l'absorption digestive de l'AVK, réduisant ainsi son activité

- les inducteurs ou les inhibiteurs enzymatiques modifiant le métabolisme des hépatocytes, réduisant ou augmentant l'activité de l'AVK

2 – Trois molécules sont formellement contre-indiquées : miconazole, phénylbutazone, acide acétylsalicylique à forte dose

3 – Il faut prévenir l'automédication, d'autant que de nombreuses spécialités contiennent des molécules pouvant interagir alors que la composition indiquée est incomplète

4 – Toute nouvelle prescription, même de paracétamol, est susceptible de modifier l'activité de l'AVK et doit s'associer à une surveillance rapprochée de l'INR

6 – 2 – 2 – Alimentaires

Une variation saisonnière de l'INR a été décrite et expliquée par des modifications alimentaires selon les saisons de production de légumes frais riches en vitamine K (24). Une enquête alimentaire avant d'instaurer un traitement est souhaitable, ou sera à réaliser en cas d'équilibration difficile du traitement afin d'évaluer les apports en vitamine K.

En pratique, la consommation d'aliments riches en vitamine K n'est pas proscrite mais l'apport de vitamine K doit rester régulier.

Dans la littérature, P.S. Wells a identifié les interactions les plus fréquentes (25) :

- potentialisation par l'alcool surtout si une pathologie hépatique est associée
- augmentation de l'action des AVK en cas de carence alimentaire en vitamine K
- diminution de l'activité des AVK en cas d'augmentation des apports alimentaires en vitamine K

Aliments	Contenu en vitamine K (mcg/100g)
Laitue	160
Epinards	108
Huile d'olive	50
Beurre	50
Choux	34
Brocolis	33
Choux-fleurs	33
Œufs	25
Tomates	18
Haricots	14
Framboises	12
Asperges	11
Thon en boîte	11
Carottes	10
Thon frais	10
Jambon	7.3
Bœuf fumé	7.1
Petits pois	7
Viande de cheval	6.7
Blanc de poulet	6.7
Champignons	6.4
Côtelette	5.7
Fromages	5
Pommes	4.6
Viande de lapin	4.5
Pommes de terre	4
Oranges	4
Betteraves	4
Concombres	4
Filet de poisson	4
Pâtes	3.8
Maïs	3.8
Semoule	3.8
Sole	3.8
Riz	3.8
Rouget	3.7
Pain blanc	3.3
Pain	3
Lait entier	1

Contenu en vitamine K de quelques aliments (24)

6 – 2 – 3 – Liées au patient

De nombreuses situations peuvent perturber le métabolisme des AVK en accentuant ou diminuant leur activité. Les mécanismes sont plus ou moins connus selon la pathologie en cause et sont surtout bien documentés pour la pathologie hépatique ou thyroïdienne (4,24). Des cas d'élévation de l'INR sont cités de façon isolée pour des pathologies telles qu'une giardiase ou une carence martiale. Une autre étiologie concerne les génotypes du cytochrome P450, intervenant dans le métabolisme de la warfarine.

1 – Age : le sujet âgé est souvent polymédicamenté ou sujet à l'automédication. Leur sensibilité aux AVK est plus forte pour plusieurs raisons :

- baisse des apports en vitamine K
- hypoalbuminémie
- diminution de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation
- troubles des fonctions supérieures avec problèmes de compréhension et risque de prise médicamenteuse anarchique exposant aux thromboses ou aux hémorragies

2 – Alcoolisme :

- intoxication chronique : effet inducteur enzymatique et augmentation de la clairance hépatique des AVK, risque hémorragique lié à la présence de varices oesophagiennes
- intoxication aiguë : risque lié aux chutes avec hématomes et hémorragies

3 – Cancers évolués : augmentation de la sensibilité aux AVK par hypercatabolisme des facteurs vitaminoK dépendants.

4 – Pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle sévère non contrôlée, endocardite bactérienne (risque de dissémination d'embolie septique), péricardite (risque d'hémopéricarde). L'insuffisance cardiaque congestive est le sujet d'études contradictoires montrant soit une multiplication du risque hémorragique par 2,5, soit l'absence de risque, soit finalement un risque accru en cas d'insuffisance cardiaque décompensée avec congestion hépatique.

5 – Pathologies cérébrales :

- AVC récent non lié à une embolie

- chirurgie récente ou traumatisme du système nerveux central ou des yeux
- anévrisme cérébral
- artériosclérose avancée

6 – Chirurgie récente sauf remplacement valvulaire

7 – Dysthyroïdie : alors que dans l'hyperthyroïdie, le patient est plus sensible aux AVK et nécessite une diminution des doses, l'hypothyroïdie nécessite une augmentation des doses d'AVK afin de maintenir l'INR en zone cible par rapport à un état euthyroïdien. Plusieurs mécanismes sont proposés. Dans le cas de l'hyperthyroïdie sont évoqués une plus grande affinité de la warfarine pour les sites hépatiques et surtout un catabolisme accru des facteurs de coagulation vitaminoK dépendants. Le mécanisme principal évoqué dans l'hypothyroïdie est une diminution du catabolisme des facteurs de coagulation concernés.

8 – Fièvre : augmente la sensibilité aux AVK par plusieurs mécanismes :

- hypercatabolisme et augmentation de la clairance des facteurs vitaminoK dépendants
- diminution de l'affinité des AVK pour l'albumine
- diminution du catabolisme de la warfarine par diminution du catabolisme du cytochrome P450

9 – Pathologies gastro-intestinales : ulcère peptique en évolution, varices oesophagiennes, hernie hiatale, diverticulose colique, recto-colite ulcéro-hémorragique sont des contre-indications uniquement relatives s'il n'existe pas de lésion hémorragique

10 – Hépatopathies : insuffisance hépatique sévère (l'activité des AVK augmente en raison de la baisse de synthèse des facteurs de coagulation), maladie des voies biliaires, biopsie hépatique récente

11 – Patient : maladies psychiatriques, malade non coopérant. Le risque est supprimé si le patient bénéficie d'un entourage social suffisant

12 – Ponction lombaire ou artérielle

13 – Pathologies rénales :

- Insuffisance rénale : les AVK sont déconseillés en raison de thrombopathies acquises ou d'anémie chronique dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatininémie < 20 ml/min). Sinon ils sont prescrits à demi-dose mais contre-indiqués dans l'insuffisance rénale aiguë. Pour certains auteurs (4), il n'y aurait pas de risque particulier avec les AVK car l'hypoalbuminémie responsable de l'augmentation de la fraction libre donc active d'AVK est compensée par l'augmentation du volume de distribution.
- Biopsie rénale datant de moins de deux semaines (risque d'hémopéritoine)

14 – Résistance au traitement (22,24) :

La résistance biologique aux AVK est une absence d'hypocoagulabilité malgré des posologies trois fois supérieures à une dose habituelle. Si la résistance est constatée, il faut alors rechercher les causes principales correspondant à trois mécanismes :

- concentration sérique insuffisante du médicament : mauvaise compliance du patient (cas le plus fréquent), pathologie digestive avec défaut d'absorption (rarement en cause, l'absorption de vitamine K étant également diminuée)
- excès de vitamine K dans l'organisme : traitement récent par vitamine K à une dose supérieure à 5 mg, alimentation très déséquilibrée
- interaction médicamenteuse : polymédication, automédication

La warfarine reste indiquée en dernier recours car les vraies résistances (cas familiaux d'origine génétique) sont exceptionnelles et la présentation permet d'augmenter les doses avec plus de sécurité, jusqu'à des posologies très élevées.

7 – IATROGENICITE DES AVK

7 – 1 – Complications hémorragiques

En France, le réseau national de pharmacovigilance permet la réalisation d'enquêtes sur tout le territoire (1). Depuis 1984, les praticiens doivent signaler les effets indésirables médicamenteux. Une enquête de 1996 montre ainsi que les 17000 hospitalisations par an pour accident iatrogénique sont dues principalement à deux classes de molécules : les AINS et les AVK, chacun représentant 13 % des cas, suivis par les anticancéreux, les psychotropes, les

antiarythmiques, les antibiotiques. L'incidence des hospitalisations pour effet iatrogène augmente avec l'âge : 1,91 % avant 16 ans et 4,10 % après 64 ans.

La fédération italienne des SAC propose une classification en 4 items des événements hémorragiques (24) :

Saignement fatal : si le saignement est responsable de la mort alors que le patient sans AVK ne serait pas décédé.

Saignement majeur :

- tout saignement intracrânien (confirmé par scanner ou IRM), oculaire (responsable d'une baisse d'acuité visuelle), articulaire ou rétropéritonéal.
- tout saignement nécessitant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive.
- tout saignement entraînant une diminution du taux d'hémoglobine de 2g/dl ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires.

Saignement mineur : tout autre saignement.

Saignement insignifiant : petites ecchymoses, épistaxis occasionnels (sans tamponnement), saignements hémorroïdaires passagers.

7 – 1 – 1 – Facteurs de risque hémorragique

Selon les auteurs, les facteurs de risque indépendants varient de 3 à 5. Il s'agit surtout du niveau d'INR, de l'âge, de la durée de traitement et des antécédents, notamment d'insuffisance rénale ou d'hémorragie digestive.

1 - Le niveau d'INR

Le patient est exposé aux complications hémorragiques dès que l'INR dépasse 2 (46). Chaque point d'INR au-dessus de 2 majore le risque hémorragique de toute sorte de 54 % (augmentation de 42 % pour les hémorragies majeures) (15). Mais un INR inférieur à 2 expose également aux complications hémorragiques avec une incidence de 7,7 % par patient par année (38).

Pour d'autres, seul l'INR supérieur à 4,5 est un facteur de risque (38).

Les variations d'INR exposent également aux complications hémorragiques (46).

L'article de D.A. Mac Mahan (47) rappelle qu'en 1986, le « Committee on Antithrombotic Therapy of the American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung and Blood Institute » énonçait des recommandations d'INR plus bas pour la majorité des indications des AVK. Avant cette date, l'étude de D. Petitti (68) et l'étude de C.S. Landefeld et L. Goldman (45) retrouvaient des incidences d'évènements hémorragiques majeurs à 1 an respectivement à 18 et 11 %. L'étude de M. Gitter (69) réalisée plus tardivement en 1995 retrouve une valeur à 5,3 %.

2 - L'âge

Dans l'étude de F.J.M. Van der Meer, on observe une augmentation de 32 % de tout événement hémorragique et de 46 % pour les complications majeures à chaque dizaine d'âge au-dessus de 40 ans (15).

L'âge supérieur à 70 ans est un facteur de risque pour plusieurs auteurs (15,38,51). D'autres abaissent cette limite à 65 ans (45,48) ou 60 ans (18). D'autres, enfin, concluent que l'âge n'est pas un facteur de risque (46,47) du tout ou du moins pas avant 80 ans chez des patients suivis en structure spécialisée (53).

Une thèse récente de médecine générale (33) a étudié la survenue d'accidents hémorragiques sous AVK chez la personne âgée, permettant de mettre en évidence qu'un sujet de plus de 75 ans présente des complications principalement majeures, les quatre premiers mois de traitement, pour un INR supérieur à 4,5. Il s'agit le plus souvent de femmes, dépendantes, sujettes aux chutes, dont la posologie est trop élevée par rapport à l'altération de la fonction rénale.

Il existe des échelles d'évaluation du risque hémorragique :

Le score de R.J. Beyth établi en 1998 (48) additionne les points obtenus pour 4 variables :

- âge supérieur à 65 ans = 1 point
- antécédent d'AVC = 1 point
- antécédent de saignement digestif = 1 point
- infarctus du myocarde récent ou hémocrite inférieur à 30 % ou créatininémie supérieure à 15 mg/l ou diabète sucré = 1 point

Pour chaque score est évaluée une incidence d'événement hémorragique :

Score	Niveau de risque hémorragique	Incidence à 3 mois	Incidence à 12 mois
0	Faible	1 %	3 %
1 à 2	Intermédiaire	5 %	8 %
3 à 4	Elevé	6 %	30 %

Le score de Kujier établi en 1999 (56) se calcule selon 3 variables :

$$(\text{âge} \times 1,6) + (\text{sexe} \times 1,3) + (\text{cancer} \times 2,2)$$

- âge supérieur à 60 ans = 1 point, inférieur à 60 ans = 0 point
- sexe féminin = 1 point, masculin = 0 point
- existence d'un cancer = 1 point

Pour chaque score est évaluée une incidence d'événement hémorragique :

Score	Niveau de risque hémorragique	Incidence à 3 mois
0	Faible	1 %
1 à 3	Intermédiaire	2 %
Supérieur à 3	Elevé	7 %

On remarque qu'un patient est à risque intermédiaire dès qu'il dépasse 65 ans. L'âge ne doit cependant pas être une limite à la prescription des AVK (23,29,30,31,56). Un traitement dont les bénéfices et les risques ont été pesés, bien initié et dont l'adaptation posologique est surveillée, est utile et efficace. Une équipe a mis au point une abaque d'adaptation des doses de warfarine chez le sujet âgé exclusivement, sans constater de complication sérieuse (10). Le rôle de l'entourage entre également en compte pour les patients à l'autonomie limitée.

R.J. Beyth (52) montre qu'en informant le patient âgé sur son traitement, la survenue de complications est moindre que dans un groupe de patients ne bénéficiant pas d'une éducation.

3 - La durée de traitement

Plusieurs études concluent que les 3 premiers mois de traitement exposent particulièrement le patient (18,38,46,45,47). D.A. Mac Mahan (47) évalue l'incidence moyenne d'événement hémorragique majeur par mois à 0,82 % les trois premiers mois de traitement avec diminution à 0,36 % ensuite.

La prolongation des traitements sur plusieurs années majore le risque hémorragique. C.S. Landefeld (45) évalue l'incidence cumulée d'événements hémorragiques majeurs à 3 % à 1 mois, 11 % à 1 an, 22 % à 4 ans. S.D. Fihn (46) évalue cette même incidence à 1 % à 1 an, 2 % à 2 ans, 5 % à 4 ans et 9 % à 8 ans. Les patients inclus dans l'étude de S.D. Fihn sont suivis dans un service d'anticoagulation.

4 - Le sexe

Le sexe n'est pas un facteur de risque d'après l'étude de G. Palareti (38). En fait les études sont très discordantes, certaines trouvant une prédominance féminine des incidents (8).

5 - La molécule utilisée

F.J.M. Van der Meer (15) décrit moins d'événements sous acénocoumarol que sous phenprocoumone dont la durée de vie est plus longue.

Selon G. Palareti (38), il ne s'agit pas d'un facteur de risque.

6 - Pathologies ou traitements associés

Selon les auteurs, plusieurs facteurs de risque sont à prendre en compte :

- anémie sévère (hématocrite inférieur à 30 %) et antécédent d'infarctus du myocarde (45,48)
- coexistence de pathologie cardiaque ou hépatique ou antécédent d'AVC ou d'HTA (38)
- consommation d'alcool au cours d'un traitement par AVK (47)
- diabète (48)
- antécédent d'hémorragie digestive ou d'insuffisance rénale (38,45,47,48)

7 – 1 – 2 – Sites hémorragiques

Les sites principaux sont digestifs, intracrâniens, génito-urinaires, musculaires ou sous-cutanés (6), avec prédominance digestive et cérébrale notamment pour les hémorragies les plus graves (8).

Les hémorragies majeures concernent surtout l'appareil respiratoire (tissu interstitiel), le larynx, le péricarde, l'utérus et les glandes surrénales. Les hémorragies mineures concernent surtout l'appareil génito-urinaire, les muqueuses, les muscles et la peau (8).

Les hémorragies cérébrales représentent un risque vital avec une mortalité élevée de 38,5 à 77 % des patients (49,50). Les hématomes intracérébraux prédominent, suivis des hémorragies méningées puis des hématomes sous-duraux aigus ou chroniques. L'absence de traumatisme est fréquente.

7 – 2 – Complications non hémorragiques

1 – nécrose cutanée

Parfois profonde et touchant d'autres organes (surrénales, utérus, testicules...), survenant notamment à l'initiation du traitement, liée à une réduction excessive de la protéine C avec hypercoagulabilité. La réversibilité peut être obtenue par administration précoce de vitamine K ou de prostacycline. Cette complication, qui est la plus fréquente, peut également survenir en cas de déficit en protéine S ou de syndrome des antiphospholipides (2,24). Elle survient chez moins de 0,01 % des patients et apparaît progressivement entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de traitement après formation de microthrombi dans la microcirculation cutanée (20).

2 – accidents immuno-allergiques

- des coumariniques : urticaire, prurit, réversibles à l'arrêt du traitement et contre-indiquant leur reprise
- des indanediones : insuffisance rénale aiguë ou médullaire, hépatites, éruptions cutanées, fièvre et arthralgies, imposant l'arrêt du traitement et contre-indiquant l'utilisation de cette famille

3 – syndrome des orteils bleus par embolies de cristaux de cholestérol

4 – toxicité hépatique, troubles digestifs

5 – alopécie

6 – ostéoporose (24) :

L'ostéocalcine est une protéine vitaminoK dépendante dont la concentration est un indicateur de l'activité ostéoclastique. L'ostéogénèse nécessite une ostéocalcine rendue fonctionnelle par activation grâce aux résidus gammacarboxyglutamiques favorisant la liaison de l'ion calcique avec l'hydroxyapatite. Ces résidus sont obtenus par carboxylation des résidus d'acide glutamique des facteurs vitaminoK dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S).

Ce lien a été évoqué par plusieurs études montrant un rapport entre la survenue de fractures ostéoporotiques et un taux sérique bas de vitamine K, ou une augmentation de la concentration d'ostéocalcine et réduction de la calciurie lors d'une supplémentation par vitamine K. Cependant d'autres études se sont révélées discordantes en montrant, pour l'une, une diminution de la densité osseuse sous coumarine, et aucune différence significative de densité osseuse pour l'autre.

7 – 3 – Conduite à tenir en cas de surdosage

Selon différents auteurs (22,24,28), la conduite à tenir dépend de l'INR, avec une valeur seuil de 5 à 6, et de l'existence ou non de phénomènes hémorragiques associés et d'intensité variable. Dans tous les cas, la vérification de l'INR en urgence, à l'initiative du biologiste ou à la demande du médecin, s'impose afin d'éliminer une erreur de dosage.

Par la suite, l'enquête permettra de rechercher une modification du régime alimentaire ou une modification des traitements associés.

3 mesures principales sont applicables (22) :

1 – suspension transitoire du traitement :

Elle permet d'obtenir un retour à un INR normal en quelques jours. Le nombre de jours varie selon la molécule utilisée, l'INR initial et l'INR cible.

2 – administration de vitamine K1 :

La voie d'administration préconisée est la voie orale car plus sûre que la voie veineuse présentant un risque de choc anaphylactique mais restant une voie d'urgence en cas de

nécessité d'obtenir une dégression rapide de l'INR. Quant à la voie sous-cutanée, elle reste difficile à évaluer en terme de délai d'efficacité.

Un traitement par vitamine K1 per os à la dose de 1 à 2,5 mg en une fois chez des patients surdosés en AVK avec INR entre 5 et 9 est possible. La chute de l'INR en dessous de 5 est obtenue en 24 heures dans la majorité des cas. Toutefois, en cas d'INR supérieur à 9, une dose de 5 mg doit être utilisée, en sachant que si l'on administre une forte dose, il persiste une résistance aux AVK pendant une dizaine de jours.

3 – perfusion de PPSB :

1 U/kg augmente le taux des facteurs déprimés de 1 à 2 %. L'effet du PPSB est immédiat.

Différentes conduites à tenir sont exposées dans les tableaux selon le pays où est éditée la recommandation.

Surdosage clinique ou biologique	Conduite à tenir
INR < 5 Pas de saignement	-éventuellement suspendre une prise -réduire la posologie (environ 25%)
5 < INR < 9 Pas de saignement ou saignement minime	-suspendre le traitement -vitamine K1 per os (1 à 2 mg) si facteur de risque hémorragique ou saignement minime -INR quotidien et reprise de l'AVK à posologie réduite dès que l'INR est en zone thérapeutique
9 < INR < 20 Pas de saignement ou saignement minime	-suspendre le traitement -vitamine K1 : 5 mg per os ou 1mg en IV lente si facteur de risque hémorragique ou saignement minime -INR à 24H si per os, à 6H si en IV puis quotidien et reprise de l'AVK à posologie réduite dès que l'INR est en zone thérapeutique
INR > 20 Pas de saignement ou saignement minime	-suspendre le traitement -vitamine K1 : 10 mg en IV lente, à renouveler selon les INR -INR à 6H puis quotidien et reprise de l'AVK à posologie réduite dès que l'INR est en zone thérapeutique
Saignement majeur quel que soit l'INR	-vitamine K1 : 10 mg en IV lente, à renouveler selon les INR -objectif : isocoagulabilité (INR=1) -discuter avec un spécialiste l'administration de PPSB (20 à 30 UI facteur IX/kg) ou de plasma frais congelé (15ml/kg) -si besoin, utiliser l'héparine avant reprise des AVK

*Recommandations du Comité du Médicament des Hôpitaux de Brabois
en cas de surdosage en AVK ou de saignement (54)*

Surdosage clinique ou biologique	Conduite à tenir
INR > 5 sans saignement	Arrêter ou réduire le traitement 1 à 3 jours selon l'INR souhaité Donner 0,5 à 2 mg de vitamine K1 per os si INR>6
INR > 5 avec saignement mineur	Arrêter le traitement 1 à 3 jours selon l'INR souhaité Donner 0,5 à 2 mg de vitamine K1 per os (ou 1 mg en IV lente) Hémogramme en urgence
Saignement non grave avec INR en zone thérapeutique	Chercher les causes locales possibles avant d'envisager de stopper le traitement
Saignement majeur quel que soit l'INR	Stopper les AVK Vitamine K1 (5 à 10 mg en IV lente pour éviter l'anaphylaxie) Concentré de complexe prothrombinique PPSB (35 à 50 unités de facteur IX/kg) + concentré de facteur VII ou plasma frais congelé (150 ml pour 10kg de poids)

Recommandations italiennes en cas de surdosage en AVK ou de saignement (24)

Surdosage clinique ou biologique	Conduite à tenir
INR > zone thérapeutique et < 5, sans saignement ni urgence thérapeutique (geste envisagé)	Diminuer le dosage ou : Stopper la prochaine prise et reprendre à dose inférieure à l'approche de la zone thérapeutique
5 < INR < 9, sans saignement	<u>Si pas de facteur de risque hémorragique</u> : -stopper la ou les 2 prochaines prises -surveillance rapprochée de l'INR -reprise à dose inférieure une fois dans la zone thérapeutique <u>Si facteurs de risque hémorragique</u> : -stopper la prochaine prise -vitamine K1 per os (1 à 2,5 mg) <u>Si urgence thérapeutique</u> : -vitamine K1 per os (2 à 4 mg) -ajouter une prise de 1 à 2 mg si l'INR à 24 heures est toujours élevé
INR > 9, sans saignement	Vitamine K1 per os (3 à 5 mg). A répéter si l'INR à 24-48 heures est toujours élevé
INR > 20 et/ou saignement mineur	-vitamine K1 : 10 mg en IV lente, renouvelable toutes les 12 heures -plasma frais ou PPSB
INR > 20 et/ou saignement majeur	-vitamine K1 : 10 mg en IV lente, à renouveler selon l'INR -PPSB
Si résistance aux AVK	Utilisation temporaire de l'héparine

Recommandations américaines en cas de surdosage en AVK ou de saignement (22)

Surdosage clinique ou biologique	Conduite à tenir
INR < 6	Réduire le dosage ou stopper le traitement Reprendre le traitement quand INR<5
6 < INR < 8 Pas de saignement ou mineur	Stopper le traitement Reprendre le traitement quand INR<5
INR > 8 Pas de saignement ou mineur	Stopper le traitement Reprendre le traitement quand INR<5 Donner 0,5 à 2,5 mg de vitamine K per os s'il existe d'autres facteurs de risque de saignement
Saignement majeur	Stopper le traitement Administrer PPSB (50 unités de facteur IX/kg) ou plasma frais congelé (150 ml pour 10kg de poids) Ajouter 5mg de vitamine K per os ou IV

Recommandations britanniques en cas de surdosage en AVK ou de saignement (28)

8 – SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR AVK

Le Temps de Quick mesure l'activité des facteurs II, VII, X et est influencé par le fibrinogène (3,22). Il est mesuré sur plasma citraté avec calcium et thromboplastine (extrait tissulaire) en excès. L'activité de la thromboplastine varie selon le tissu d'origine (poumon, cerveau, placenta) et sa préparation. Les résultats de laboratoire peuvent donc être très variables.

La surveillance biologique du traitement par AVK doit en fait être effectuée par détermination de l'INR, recommandée depuis 1982 et introduite en 1986 après élaboration d'une thromboplastine de référence depuis 1977 par l'OMS (22).

L'INR permet d'uniformiser les résultats des laboratoires, d'améliorer le suivi des patients mobiles et de comparer les résultats des différentes études.

Afin d'encore mieux uniformiser les résultats, il est important de standardiser toutes les variables (24).

Les variables préanalytiques comprennent :

- la ponction veineuse : temps minimum de garrot et de prélèvement pour limiter la présence de facteur tissulaire activant la coagulation
- l'usage d'anticoagulant usuel : citrate trisodique à 0,129 mole (concentration à 3,8%). Cependant certains pays utilisent des concentrations plus faibles (Pays-Bas, Grande-Bretagne)

- le mélange du prélèvement : rapide par retournement sans agitation
- le ratio sang/anticoagulant : à 9 pour 1. Ce taux peut être modifié par une variation de l'hématocrite (si élevé, il réduit la quantité de plasma dans le tube et l'excès de citrate allonge le temps de coagulation)
- la centrifugation : à 2000g. Le plasma peut alors être conservé 3 à 4 heures maximum à température ambiante. Une température basse active le facteur VII et raccourcit le temps de coagulation

Les variables analytiques comprennent :

- la stérilisation des matériels
- la stabilité thermique des instruments
- la standardisation des réactifs. L'ISI (Index de Sensibilité Internationale) dépend de la thromboplastine utilisée, qui doit être étalonnée par rapport à une thromboplastine de référence avec ISI à 1, déterminée par l'OMS.

L'INR correspond au PTR (rapport TQ patient sur TQ témoin) élevé à la puissance ISI. Afin de déterminer l'ISI d'un réactif, le TQ est mesuré sur le plasma d'au moins 20 sujets normaux et 60 sujets anticoagulés oralement et stables. Les mesures sont effectuées avec la thromboplastine de référence et celle à standardiser. La courbe de calibrage tracée comprend en abscisse les TQ de la thromboplastine étudiée, et en ordonnée les TQ de la thromboplastine de référence. L'ISI correspond à la pente de la droite de corrélation. Ainsi un ISI de 1 correspond à une pente de 45° et donc à une standardisation équivalente des thromboplastines. Un ISI supérieur à 1 correspond à une sensibilité plus faible que la thromboplastine standard. Avec la courbe obtenue, les TQ mesurés peuvent être traduits en INR alors que la thromboplastine standard n'a pas été utilisée.

L'ISI d'une thromboplastine peut varier selon les appareils utilisés pour déterminer l'ISI. Ceci peut être source d'erreurs. Des modifications de calibrage sont en cours d'évaluation, notamment par utilisation de plasma lyophilisé préalablement standardisé par rapport au standard international. Néanmoins les italiens considèrent qu'une variabilité des INR entre laboratoires est acceptable entre 5 et 8 %, valeur semblant difficile à réduire (24).

A l'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler le premier INR à 48 heures afin de détecter une hypersensibilité aux AVK, puis toutes les 48 heures jusqu'à obtenir deux INR successifs dans la zone thérapeutique. Une surveillance par semaine

pendant un mois puis toutes les deux à quatre semaines avec un minimum d'un INR par mois ou dès modification de toute thérapeutique ou lors de la survenue d'une complication quelconque est suffisante. Des abaques, reproduites ci-après, peuvent être utilisées lors de l'équilibration des traitements par warfarine ou fluindione.

Il est conseillé également de contrôler le taux d'hémoglobine afin d'éliminer un saignement occulte (17).

Délais	INR	Posologie
J0	<1,4	10 mg
J1	16 h après la première prise <1,8 1,8 >1,8	10 mg 1 mg 0,5 mg
J2	40 h après la première prise <2 2-2,1 2,2-2,3 2,4-2,5 2,6-2,7 2,8-2,9 3-3,1 3,2-3,3 3,4 3,5 3,6-4 >4	10 mg 5 mg 4,5 mg 4 mg 3,5 mg 3 mg 2,5 mg 2 mg 1,5 mg 1 mg 0,5 mg rien
J3	64 h après la première prise <1,4 1,4-1,6 1,7-1,9 2-2,2 2,3-2,6 2,7-3 3,1-3,5 3,6-4 4,1-5,5 >4,5	Posologie d'équilibre prévisible >8 mg 7 à 8 mg 6 à 7 mg 5 à 5,5 mg 4 à 4,5 mg 4 mg 3,5 mg 3 mg sauter une prise puis 2 mg sauter deux prises puis 1 mg

Table d'adaptation de la posologie de warfarine en début de traitement (7)

Délais	INR	Posologie	Nombre de comprimés
J0	<1,2	20 mg	1 cp
J1	...	20 mg	1 cp
J2	<1,2	30 mg	1 cp ½
	1,2-1,4	25 mg	1 cp ¼
	1,5-1,9	20 mg	1 cp
	2-2,1	15 mg	¾ cp
	2,2-3	10 mg	½ cp
	>3	5 mg	¼ cp
J3	...	Idem J2	
J4	<1,6	+ 10 mg	+ ½ cp
	1,6-1,9	+ 5 mg	+ ¼ cp
	2-2,4	inchangée	
	2,4-3	si posologie > 20 mg : -5mg	-¼ cp
	>3	si posologie ≤ à 20 mg : pas de changement	
J6	<2,3	+5 mg	+¼ cp
	2,3-3,9	inchangée	
	> ou = à 4	-5 mg	-¼ cp

Table d'adaptation de la posologie de fluindione en début de traitement (7)

D'autres méthodes de surveillance biologique sont proposées : dosage des PIVKA ou de la prothrombine résiduelle pendant le traitement par AVK (2).

9 – INITIATION ET ARRET DU TRAITEMENT PAR AVK

Toute contre-indication doit être recherchée par un examen clinique et la recherche des antécédents. La (ou les) indication(s), la zone thérapeutique et la durée de traitement doivent être déterminées ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles avec le traitement habituel du patient et le mode de surveillance du traitement (où et par qui).

Il est inutile d'utiliser une dose de charge et il est préférable d'utiliser des molécules à demi-vie longue. Les posologies moyennes d'équilibre sont de 6 mg de warfarine, 20 mg de fluindione, 3 à 4 mg d'acénocoumarol.

Les AVK sont également utilisables dès le premier jour de l'héparinothérapie. Ceci permet d'obtenir un chevauchement prolongé (5 à 6 jours) avec baisse de tous les facteurs de coagulation vitaminoK dépendants, de réduire la durée de traitement par héparine en réduisant le risque de thrombopénie par héparine, et de diminuer la durée d'hospitalisation (17).

L'arrêt du traitement est envisageable lorsque la durée de traitement préconisée est atteinte. L'arrêt brutal semble possible, en l'absence d'étude sur le sujet (24) mais certains auteurs préconisent empiriquement un arrêt progressif sur 10 à 15 jours (20,56) en raison d'un état d'hypercoagulabilité dans les jours suivant l'arrêt de l'AVK.

10 – MOYENS ACTUELS D'EDUCATION ET DE SURVEILLANCE

Un traitement par AVK peut être prescrit par tout médecin, hospitalier ou non, lors de la prise en charge ou la découverte d'une pathologie correspondant à une des indications.

Il n'est pas défini clairement à qui revient le rôle d'informer et éduquer le patient : objectif du traitement, mécanisme d'action, risques (saignements mineurs ou majeurs), prise du médicament à heure fixe avec contrôles réguliers de l'INR pour adapter les doses, objectif d'INR et signification, risques d'interactions médicamenteuses, interdiction de l'automédication en mentionnant notamment l'aspirine, nécessité d'une alimentation équilibrée sans restriction en aliments riches en vitamine K, risque tératogène chez les femmes en âge de procréer.

Certains services hospitaliers s'assurent de l'acquisition d'un minimum de connaissances auprès des patients avant le retour à domicile par un questionnaire rempli après un petit enseignement. Mais cela n'est ni systématique ni suffisant.

Plusieurs pays ont mis en place des structures spécialisées dans la prise en charge et le suivi des patients sous AVK. Cela s'est accompagné du développement d'outils de gestion informatique et de la notion d'autosurveillance par le patient.

10 – 1 – Les services d'anticoagulation

Les SAC regroupent des équipes multidisciplinaires composées de médecins et infirmiers expérimentés, pharmacologues, spécialistes de la diététique, de laboratoire, du comportement (psychologie, pédagogie) orientés vers l'éducation des patients sous anticoagulant et bénéficiant de systèmes d'aide à la prescription.

Les SAC existent en Italie, aux Pays-Bas, aux Etats-Unis, à Hong Kong, en Espagne, en Grande Bretagne. Ils se développent en France actuellement.

L'objectif d'un traitement anticoagulant efficace est de rester dans la zone thérapeutique au moins 70 % du temps du traitement (24).

L'efficacité du traitement repose sur la collaboration entre un laboratoire compétent, de bons spécialistes médicaux, des malades coopérants (24). Cette compliance dépend de l'intérêt que le patient porte à son traitement et de sa qualité de vie sous AVK. Une étude a permis d'observer que la qualité de vie n'est pas modifiée sauf chez les patient ayant subi un accident hémorragique (11). Ce côté négatif est par contre compensé par l'effet protecteur ressenti par le patient.

Le succès du traitement repose sur la coopération du patient et de son entourage. Un entretien avec le patient est nécessaire avant toute initiation afin de transmettre les informations nécessaires. Les connaissances doivent être régulièrement réévaluées.

10 – 1 – 1 – Pays-Bas

Le premier SAC a été créé aux Pays-Bas à Utrecht en 1949 à l'initiative du Pr Jordan (27). Depuis, le système est national avec soutien gouvernemental et centralisation régionale et concerne des patients suivis en externe ou pris en charge à domicile. Il a fallu plus de vingt années pour développer ce système basé sur le volontariat. La couverture concerne 90 % de la population, répartie sur 70 centres (Thrombosis Centers) regroupés dans la Dutch Federation of Thrombosis Centers créée en 1971. Ils se situent pour moitié en milieu hospitalier. Ces centres sont sollicités uniquement par les médecins ayant posé l'indication d'un traitement anticoagulant. Le pivot central est l'infirmière réalisant les prélèvements sanguins, faisant le relais entre le patient et le médecin généraliste et transmettant les informations nécessaires à l'équilibration du traitement et dictées par les médecins du centre.

Le Leiden Thrombosis Service (15) est représentatif du fonctionnement des Centres de Thrombose des Pays-Bas, gérant depuis 30 ans le traitement coumarinique des 460 000 habitants de la région de Leiden, couverte par 4 hôpitaux. Chaque hôpital gère le traitement en intrahospitalier. Lorsque le patient quitte l'hôpital, le centre Leiden prend le relais grâce à une organisation infirmière réalisant et collectant les prélèvements sanguins, les transmettant au centre pour réalisation des INR. L'ajustement nécessaire des posologies et la détermination de la périodicité de la surveillance sont réalisées par l'équipe de spécialistes du centre, avec transmission des posologies d'AVK ou de vitamine K, si besoin, le jour même au patient. Chaque patient nouvellement pris en charge se voit remettre toutes les informations nécessaires sur le traitement par AVK. Depuis 1973, tout le système est informatisé (informations administratives, résultats d'INR, dosages d'AVK prescrit...).

10 – 1 – 2 – Italie

La fédération italienne des centres de surveillance des traitements anticoagulants a été créée en 1989 par les représentants des 9 services existant. En 2000, il en existe 255 qui gèrent 20 % des patients sous AVK. La fédération organise des réunions et des formations à tout le personnel concerné, édite des documents et a son propre journal, et a créé un site Internet, organise le contrôle externe de qualité des laboratoires. Le but est une standardisation des pratiques. L'ensemble des prestations fournies au patient est gratuit (prélèvement, INR et prescription).

10 – 1 – 3 – France

Un SAC a été créé en octobre 1998 à Toulouse par l'équipe du Dr Léger (1,5) grâce à une coopération entre le service de médecine vasculaire et le laboratoire d'hématologie hémostase, et à un financement par le CHU de Toulouse. Le personnel comporte deux demi-postes d'infirmière, une secrétaire et des vacations médicales. Le matériel comporte des ordinateurs et un fax, nécessaires à la communication des résultats et à l'utilisation du logiciel de gestion du traitement anticoagulant par fluindione et warfarine (DAWN AC). La coopération s'effectue également avec les biologistes de la région Midi-Pyrénées qui respectent les critères de qualité demandés et transmettent les INR rapidement au service. Chaque patient est intégré au service uniquement s'il est volontaire et avec l'accord de son médecin généraliste, qui reste responsable de son patient et communique les événements survenus au patient pouvant influencer le traitement.

La première consultation dure environ une heure et est réalisée par un médecin et une infirmière. Ces derniers déterminent les indications, la durée du traitement, l'INR cible, et recueillent les éléments propres au patient (antécédents, pathologies et traitements associés, évaluation du profil psychologique, de l'acceptation de la maladie et des habitudes et projets du patient). Puis sont abordés les problèmes de manipulation de l'anticoagulant et l'utilisation du carnet de surveillance de l'INR. Le patient est revu après 1 ou 2 mois pour une séance d'éducation collective, avec un membre de la famille si possible, et d'autres patients, avec évaluation des acquis en début et fin de séance. Une nouvelle évaluation est réalisée à trois mois. Une seconde séance d'éducation est proposée aux patients dont l'INR varie sans explication retrouvée. Chez les patients sous traitement au long cours, une nouvelle séance d'éducation est proposée tous les ans.

En ce qui concerne l'INR, le patient est prélevé sur le lieu habituel (domicile, laboratoire ou SAC) avec transmission du résultat au service avant 15 heures et détermination de la posologie et de la date du prochain contrôle par le logiciel de gestion (décision validée ou modifiée par le médecin en dernier lieu). Le médecin généraliste reçoit toutes les informations et prend contact avec son patient pour l'application des recommandations. En mars 2003, le service a traité 30 à 80 INR par jour et plus de 300 patients.

A Rouen, un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants (CSCTA) a été créé avec l'aide de médecins hospitaliers, par une initiative libérale et l'aide du fond d'aide à la qualité des soins en médecine de ville (FAQS) (57). Le contrat de partenariat est rémunéré et l'accord du patient est écrit. Le prélèvement biologique est géré dans le laboratoire habituel du patient puis le résultat est adressé au CSCTA qui utilise également le logiciel DAWN AC et transmet ses propositions au médecin généraliste. Environ 120 patients sont gérés.

D'autres expériences sont en cours à Saint-Etienne, Reims et Paris (56).

10 – 1 – 4 – Résultats

Certaines études se basent sur les acquis des patients et ont montré que les praticiens des SAC apportaient des conseils plus appropriés que les praticiens ne participant pas à ces structures (24).

Quatre études comparent la survenue de complications chez des patient suivis ou non dans un service spécialisé pour des indications veineuses, artérielles ou valvulaires (22). Le nombre de patients intégrés variait de 26 à 271. Le nombre de traitements exprimé en patients/années variait de 28 à 677. Le suivi biologique était par contre représenté par l'INR, le TQ, le PTR ou non spécifié. Il apparaît dans ces résultats que le suivi dans une structure spécialisée permet d'observer une survenue beaucoup moins fréquente d'évènements hémorragiques ou thrombotiques :

→ 4,7 à 39,2 % de phénomènes hémorragiques dans un suivi de routine contre 1 à 9,7 % dans une structure spécialisée.

→ 6,2 à 48,8 % de phénomènes thrombotiques dans un suivi de routine contre 0 à 3,5 % dans une structure spécialisée.

La comparaison de deux études met en évidence le rôle des SAC :

- L'étude ISCOAT (38), conduite par la fédération italienne des services d'anticoagulation, décrit 1,1 accident hémorragique majeur, 7,3 accidents hémorragiques (majeur + mineur) et 0,25 accident fatal pour 100 patients-années.
- La méta-analyse de différents pays (37) décrit 3 accidents hémorragiques majeurs, 9,6 accidents hémorragiques (majeur + mineur) et 0,6 accident fatal pour 100 patients-années.

La différence de ces études réside dans le suivi des patients, suivis dans un SAC dans l'étude ISCOAT.

L'enquête réalisée par A.D. Waterman (34) montre que les patients et leur médecin généraliste peuvent être satisfaits par l'aide apportée par les SAC même sous forme de conseils téléphoniques. Cette étude montre également que les connaissances et le sentiment de sécurité des patients sont améliorés, et que les médecins généralistes ont un gain de temps dans la gestion des INR.

Enfin la survenue moindre de complications et d'hospitalisations engendrées permettrait une économie estimée à 1650 dollars par an et par patient.

10 – 2 – L'informatique

L'aide informatique à la prescription est un outil précieux.

Le programme PARMA (Programma per Archiviazone, Registrazione e Monitoraggio degli Anticoagulati) a été élaboré en Italie dans les années 80 au Centre des maladies de l'hémostase de l'hôpital général de Parme (24). Il comporte un dossier médical pour chaque patient contenant l'histoire médicale, les données cliniques, les maladies et traitements associés pouvant interférer, les intervalles entre les contrôles d'INR, tous les INR enregistrés, les contre-indications, les complications, la posologie prescrite et le niveau d'anticoagulation, le diagnostic, l'âge, le sexe. Dans 60 % des cas, le programme peut déterminer la dose à administrer. Le dossier édité est remis au patient.

Les études réalisées par L. Poller (22) et W. Ageno montrent l'intérêt d'utiliser l'outil informatique pour l'aide à la prescription. Les résultats de l'étude prospective de L. Poller démontrent une gestion efficace avec des résultats identiques à ceux obtenus par un personnel

expérimenté, voire une meilleure gestion pour des INR ciblés entre 3 et 4,5. Les résultats de W. Ageno concernent des patients traités à long terme après remplacement valvulaire. Non seulement les INR sont aussi bien équilibrés par le programme informatique par rapport au personnel expérimenté, mais le nombre d'adaptations de posologie a été réduit de 50%.

Une seconde étude publiée par L. Poller (9) a été réalisée dans cinq centres européens par l'ECAA (European Concerted Action on Anticoagulation) et confirme la supériorité des programmes informatiques dans la gestion des traitements par rapport à un suivi classique en montrant que, lors d'un suivi par informatique, les patients passent un temps plus important dans l'intervalle cible d'INR avec un nombre moins important de changements de posologie et de réalisation d'INR, et les INR mesurés ont moins tendance à être soit trop bas ou trop élevés.

Les intérêts d'une gestion informatique sont donc multiples :

- recueil et stockage des informations concernant les patients
- optimisation des dossiers
- surveillance des interactions médicamenteuses
- programmation des contrôles suivants
- prescription automatique des traitements et de la posologie d'entretien
- contrôle de qualité et évaluations statistiques
- connexion directe avec les laboratoires d'analyses permettant une transmission directe des résultats vers le fichier du patient, limitant notamment les erreurs de transcription
- réalisation d'une banque de données et réalisation d'études multicentriques

10 – 3 – L'autogestion par le patient

10 – 3 – 1 – INR dosé en capillaire

Plusieurs types d'appareils déterminant l'INR à partir d'une goutte de sang capillaire sont disponibles et peuvent être utilisés à domicile par les patients. Un article de J. Hirsh regroupe différentes études (22) : il apparaît que les appareils testés permettent d'obtenir des résultats bien corrélés aux INR obtenus sur sang veineux. Coumatrak®, Ciba Corning Biotrack 512®, CoaguChek® et ProTIME Monitor® sont les principaux cités. Les corrélations avoisinent 0,96, l'hématocrite pouvant varier de 23 à 54 %. Dans tous les cas, la

thromboplastine utilisée doit être la plus sensible possible sous peine d'obtenir des dispersions de résultats lorsque l'INR dépasse 2,5, tout comme lors de dosages sur sang veineux.

Le modèle CoaguChek S® est la nouvelle génération avec une corrélation de 0,93 avec les résultats de laboratoire pour des INR inférieurs à 4, et un taux d'erreurs de 1,8 % (36).

10 – 3 – 2 – Gestion par le patient et qualité de l'anticoagulation

L'étude de P.T. Sawicki montre une supériorité du suivi par le patient lui-même par rapport au suivi effectué par le médecin traitant, avec des INR plus stables à 3 et 6 mois, un temps plus important passé dans l'intervalle cible d'INR, des INR trop bas moins fréquents et le sentiment d'une meilleure qualité de vie (42). Cette supériorité est confirmée par l'étude de J.M. Hasenkam (39).

Selon l'étude de J.E. Ansell, il apparaît que la gestion du traitement anticoagulant oral est équivalente, en terme de temps passé dans l'intervalle cible d'INR, entre le suivi dans un SAC et l'autogestion par le patient à l'aide d'un lecteur d'INR capillaire (40). L'étude de M.E. Cromheecke (41) confirme cette observation en ajoutant que les patients apprécient plus l'autogestion que le suivi en SAC.

L'étude de B. Piso a été réalisée sur un même groupe au cours de trois périodes différentes d'un an chacune (35). Les observations montrent que l'autogestion par le patient permet d'obtenir une meilleure qualité d'anticoagulation avec un plus grand pourcentage d'INR dans l'intervalle cible, un temps plus important passé dans l'intervalle cible et moins de variations des INR. De plus cette qualité d'anticoagulation est altérée si on retire au patient la possibilité de s'autogérer. Enfin cette qualité est meilleure si le patient suivi en SAC a auparavant bénéficié de la possibilité de s'autogérer.

10 – 3 – 3 – Gestion par le patient et qualité de vie

La qualité de vie des patients est améliorée par l'utilisation de ces appareils (11). Cependant leur utilisation en France est inexistante malgré l'intérêt évident, en raison d'une absence de remboursement de la mesure biologique si cette mesure n'est pas effectuée par un biologiste ou dans un laboratoire. Tout comme un autre malade chronique qu'est le diabétique insulino-dépendant, le patient anticoagulé pourrait bénéficier de ces appareils et être plus responsable et autonome.

10 – 4 – Evaluations de l'éducation des patients

Quatre enquêtes ont permis d'évaluer cette éducation dans différents pays.

Les documents mis à disposition par AFFSaPS sur son site Internet citent les résultats de l'étude réalisée en juillet 2000 par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRP) dans 256 pharmacies d'officine auprès de 751 patients traités par AVK et portant sur les modalités de prescription et la connaissance des patients sur leur traitement :

- 61 % sont des hommes, 39 % sont donc des femmes
- l'âge moyen est de 67,3 ans (extrêmes de 23 à 99), 53 % ont plus de 70 ans
- un tiers des patients a un schéma de prescription à posologie variable selon les jours
- le nombre moyen de médicaments associés est de 4,37 (extrêmes de 0 à 15)
- 98 % connaissent la nécessité d'une surveillance biologique régulière
- 76 % lisent la notice de la boîte de médicament
- 45,5 % portent une carte mentionnant leur traitement par AVK
- 68 % connaissent les risques d'un surdosage, 56,7 % connaissent les risques d'un traitement insuffisant, seulement 52,5 % connaissent les deux
- 41,5 % connaissent le risque d'hématomes, 37,7 % le risque d'épistaxis, 31,3 % le risque de gingivorragies, 18,9 % le risque d'hématurie et seuls 6,7 % ont donné toutes les réponses
- 11 % savent qu'il faut signaler son traitement à la fois au médecin, au dentiste, au pharmacien, au biologiste, au kinésithérapeute
- 84 % savent quel antalgique ils peuvent prendre
- les interactions alimentaires sont mal connues

Une autre étude, réalisée au C.H.U. Hôtel-Dieu de Rennes de 1992 à 1994, chez 60 patients ayant saigné sous AVK révèle, après interrogatoire standardisé, que 5 ignoraient recevoir des anticoagulants, 8 ignoraient le risque hémorragique et 11 ignoraient le risque d'interaction médicamenteuse (6).

Cent vingt-deux patients suivis dans la clinique de warfarine de l'hôpital « Prince of Wales » de Hong Kong (55) ont été interrogés sur leurs connaissances en 9 questions. Le score moyen de bonnes réponses est de 48 % +/- 18 %. Les patients connaissent la couleur du

comprimé, le prennent régulièrement, informent le médecin et le dentiste. Quarante-cinq pour cent connaissent leur posologie, l'indication et l'effet. Les lacunes ont porté sur les risques de sous-dosage ou surdosage, les interactions alimentaires et médicamenteuses, la façon de gérer un oubli. Le score variait selon l'âge et la durée de traitement écoulée. Seuls 49 % des patients avaient lu le feuillet d'explication du traitement et leurs connaissances étaient meilleures. L'illettrisme était une grande cause de non lecture du feuillet. Enfin le score de bonnes réponses du patient et le nombre d'INR en zone cible étaient corrélés.

Enfin, une évaluation des connaissances de 70 patients, réalisée à Londres (58), a permis de vérifier l'information acquise. Cinquante et un pour cent des patients étaient des hommes, 54 % avaient moins de 46 ans, 31 % avaient de 46 à 60 ans et 14 % avaient plus de 75 ans. Quarante patients ont répondu parler anglais. Six autres langues étaient citées. La majorité des patients ont répondu être bien informés sur leur traitement mais les résultats ont montré des lacunes. Seuls 60 % des patients ont cités les phénomènes hémorragiques comme complications, 56 % les hématomes, 36 % les thromboses. Seuls 14 % pouvaient citer au moins trois médicaments pouvant interférer avec la warfarine.

L'intérêt que les patients peuvent montrer vis à vis de leur traitement dépend de plusieurs facteurs. En majorité, ils estiment que leur mode de vie ou la perception de leur état de santé n'est pas altéré, jusqu'à ce que survienne au moins une expérience de complication hémorragique (11).

J. H. Arnstern (43) a recherché les facteurs de non compliance au traitement :

- âges les plus jeunes
- sexe masculin
- sans antécédent d'infarctus ou d'accident ischémique
- ignorance de l'indication du traitement
- sans médecin traitant régulier
- emploi prenant du temps
- sensation d'aucun bénéfice pour la santé ou l'avenir
- sensation que les contrôles réguliers d'INR sont contraignants

- III A -

METHODE DE L'ETUDE

1 – SELECTION DES SUJETS

Un courrier a été adressé à chaque médecin généraliste installé en cabinet de ville, dans les quatre départements de Lorraine, soit 2101 médecins généralistes, afin de demander leur accord ou non pour participer à l'étude dans le cadre de cette thèse.

Ce courrier était accompagné d'un document descriptif de l'activité des SAC.

Un nombre défini de patients ou de médecins généralistes ne peut être déterminé car l'étude s'effectue sous forme d'enquête avec de nombreuses variables.

2 – LES QUESTIONNAIRES

En retour à l'accord pour participer à l'étude, chaque médecin a reçu :

- un questionnaire à remplir par lui-même, concernant sa pratique médicale dans le cadre de la gestion du traitement par AVK chez ses patients,
- cinq questionnaires destinés à ses patients traités par AVK depuis au moins une semaine, à faire remplir sans aide. Une partie en fin de questionnaire comporte des questions adressées au médecin afin d'obtenir des données plus précises sur l'indication du traitement, l'INR cible et la durée de traitement prévue, afin de les comparer aux réponses du patient.

Les questionnaires ont été élaborés à partir de questions élémentaires sur la gestion du traitement par AVK. Le questionnaire destiné aux patients a été testé et adapté à plusieurs reprises afin d'en simplifier au maximum la compréhension auprès des patients, notamment âgés.

Les questionnaires sont imprimés ci-après.

3 – EVALUATION

Sur une période de quatre mois (octobre 2002 à janvier 2003) ont été retournés 458 questionnaires destinés aux patients et 112 questionnaires destinés aux médecins.

Les 2101 médecins généralistes de Lorraine avaient été initialement contactés. Trois-cent dix avaient donné leur accord pour participer soit 16 % des 686 médecins généralistes de Meurthe-et-Moselle, 18 % des 165 médecins généralistes de Meuse, 11 % des 953 médecins généralistes de Moselle, 19 % des 297 médecins généralistes des Vosges.

La moyenne est de 4,09 questionnaires patient retournés par médecin.

Chaque réponse aux questionnaires a été saisie sur le programme Access.

Questionnaire destiné au médecin

QUESTION 1 - Avez-vous déjà été le prescripteur initial d'un traitement par AVK ?

- ☐ Oui
☐ Non

QUESTION 2 - Lorsque vous n'êtes pas le prescripteur initial, vous transmet-on des consignes pour :

A - L'intervalle thérapeutique ?

- ☐ Oui, toujours
☐ Oui, souvent
☐ Oui, rarement
☐ Jamais

B - La durée envisagée du traitement ?

- ☐ Oui, toujours
☐ Oui, souvent
☐ Oui, rarement
☐ Jamais

QUESTION 3 - Transmettez-vous vous-même des conseils à vos patients ?

A - Des conseils oraux ?

- ☐ Oui, toujours
☐ Oui, souvent
☐ Oui, rarement
☐ Jamais

B - Des documents écrits ?

- ☐ Oui, toujours
☐ Oui, souvent
☐ Oui, rarement
☐ Jamais

QUESTION 4 - Utilisez-vous un carnet de suivi d'INR chez vos patients ?

- ☐ Oui
☐ Non

Si oui, lequel ?

QUESTION 5 - Estimez-vous avoir le temps d'éduquer / former vos patients ?

- ☐ Oui
☐ Non

QUESTION 6 - A votre avis, quelle est la durée nécessaire à l'éducation / formation initiale du patient ?

- ☐ Quelques minutes au cours d'une consultation courante
☐ Plusieurs consultations courantes
☐ Le temps d'une consultation spécifique (sur rendez-vous, de durée plus longue)

QUESTION 7 - Quel paramètre utilisez-vous pour la surveillance biologique ?

- ☐ TQ/TP
☐ INR
☐ Les deux

QUESTION 8 - *Conseillez-vous à vos patients de toujours se rendre au même laboratoire ?*

- ☐ Oui
☐ Non

QUESTION 9 - *De quel matériel disposez-vous pour vous aider à l'équilibration du traitement ?*

- ☐ Plaquettes de laboratoires
☐ Articles médicaux
☐ Logiciel informatique
☐ Autre, précisez :

QUESTION 10 - *Souhaiteriez-vous disposer d'un logiciel informatique pour l'équilibration du traitement ?*

- ☐ Oui
☐ Non

QUESTION 11 - *Pensez-vous que des patients sous AVK soient capables de gérer la surveillance et l'équilibration du traitement par eux-même ?*

- ☐ Oui, tous les patients
☐ Oui, certains patients seulement
☐ Non

Si oui, quelle proportion approximative de vos patients: %

QUESTION 12 - *D'après les informations jointes sur les services d'anticoagulation (S.A.C.), pensez-vous qu'ils soient utiles pour éduquer les patients sous AVK et leur apprendre à gérer leur traitement ?*

- ☐ Oui, pour tous les patients
☐ Oui, pour certains patients seulement
☐ Non

QUESTION 13 - *Qu'attendriez-vous d'une telle structure ?*

- ☐ Prise en charge de toute l'éducation du patient
☐ Prise en charge des patients difficiles
☐ Information des médecins traitants
☐ Autre, précisez :

QUESTION 14 - *Connaissez-vous le numéro spécial de la revue Sang Thrombose Vaisseaux (STV) d'octobre 2000 sur l'utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante ?*

- ☐ Oui
☐ Non

- Remarques -

Questionnaire destiné au patient

REPONDEZ AUX QUESTIONS EN COCHANT LES CASES
PUIS FAITES REMPLIR LES QUESTIONS 26, 27 ET 28 PAR VOTRE MEDECIN.

Votre année de naissance :

Votre sexe : ☐ Masculin

☐ Féminin

QUESTION 1 - Quel médicament prenez-vous ?

☐ APEGMONE[®]

☐ COUMADINE[®]

☐ MINI-SINTROM[®]

☐ PINDIONE[®]

☐ PREVISCAN[®]

☐ SINTROM[®]

QUESTION 2 - Depuis combien de temps ?

☐ Moins d'1 mois

☐ Entre 1 et 3 mois

☐ Entre 3 et 6 mois

☐ Entre 6 mois et 1 an

☐ Plus d'1 an

QUESTION 3 - Pour quelle maladie prenez-vous ce médicament (plusieurs réponses possibles) ?

☐ Phlébite

☐ Embolie pulmonaire

☐ Rythme irrégulier du cœur

☐ Maladie d'une valve du cœur. Laquelle ?.....

☐ Autre maladie. Laquelle ?.....

☐ Je ne sais pas

QUESTION 4 - Connaissez-vous l'effet de ce médicament sur le sang ?

☐ Non

☐ Oui. Décrivez cet effet :

QUESTION 5 - Avez-vous reçu des conseils au début du traitement ?

☐ Non

☐ Oui

Si oui, précisez s'il s'agit de conseils :

☐ Oraux

☐ Ecrits

☐ Les deux

Qui vous a apporté ces conseils ?

☐ Un médecin spécialiste

☐ Mon médecin généraliste

☐ Les deux

QUESTION 6 - Pensez-vous qu'un temps suffisant a été consacré à votre information ?

☐ Oui ☐ Non

QUESTION 7 - Savez-vous combien de temps vous devrez prendre ce traitement ?

- ☐ 3 mois
☐ 6 mois
☐ 12 mois
☐ à vie
☐ Je ne sais pas
☐ Autre durée. Précisez combien de temps :

QUESTION 8 - A quel moment le prenez-vous ?

- ☐ Matin
☐ Midi
☐ Soir
☐ A un autre moment, quand ?

QUESTION 9 - Est-ce toujours à la même heure ?

☐ Non ☐ Oui

QUESTION 10 - Les comprimés sont-ils faciles à couper ?

☐ Non ☐ Oui ☐ Je ne sais pas

QUESTION 11 - Cochez ce que vous devez faire si vous oubliez la prise d'une journée (répondre OUI ou NON aux 2 questions) :

- 1 - J'augmente la dose à la prise suivante ☐ Oui ☐ Non
2 - Je préviens mon médecin ☐ Oui ☐ Non

QUESTION 12 - Connaissez-vous les effets indésirables de ce médicament ?

- ☐ Non
☐ Oui. Citez-en au moins un :

QUESTION 13 - Cochez ce que vous devez faire si vous saignez (répondre OUI ou NON aux 3 questions) :

- 1 - Je continue le traitement sans changer la dose ☐ Oui ☐ Non
2 - Je continue le traitement en diminuant la dose ☐ Oui ☐ Non
3 - Je préviens mon médecin au plus vite ☐ Oui ☐ Non

QUESTION 14 - Si l'INR est inférieur à 2, vous risquez :

- ☐ De saigner
☐ De faire des caillots
☐ Je ne sais pas

QUESTION 15 - Si l'INR est supérieur à 5, vous risquez :

- ☐ De saigner
- ☐ De faire des caillots
- ☐ Je ne sais pas

QUESTION 16 - Quel examen de laboratoire est pratiqué pour surveiller ce traitement ?

- ☐ TQ ou TP. Valeur ou intervalle à obtenir dans votre cas =
- ☐ INR. Valeur ou intervalle à obtenir dans votre cas =
- ☐ Les deux : TQ et INR (remplissez les deux cases ci-dessus)
- ☐ Je ne sais pas

QUESTION 17 - Allez-vous toujours au même laboratoire dans la mesure du possible ?

- ☐ Non
- ☐ Oui

QUESTION 18 - Si le résultat ne correspond pas aux valeurs voulues, modifiez-vous les doses vous-même ?

- ☐ Non
- ☐ Oui

QUESTION 19 - Voudriez-vous apprendre à changer vous-même les doses ?

- ☐ Non
- ☐ Oui

QUESTION 20 - Voudriez-vous avoir un appareil à la maison pour remplacer la prise de sang et qui donnerait le même résultat à partir d'une simple goutte de sang ?

- ☐ Non
- ☐ Oui

QUESTION 21 - Cochez ce qui peut perturber le résultat du laboratoire :

- ☐ Certains médicaments obtenus avec une ordonnance
- ☐ Certains médicaments obtenus sans ordonnance
- ☐ L'alimentation
- ☐ Je ne sais pas

QUESTION 22 - Citez des médicaments qu'il faut éviter avec ce traitement :

.....
.....
.....

QUESTION 23 - Possédez-vous (répondez à chaque question) ?

- Un carnet de surveillance pour noter le résultat des prises de sang ? ☐ Oui ☐ Non
- Une copie de votre ordonnance sur vous ? ☐ Oui ☐ Non

QUESTION 24 - Qui doit être prévenu que vous prenez ce médicament (répondre OUI ou NON pour chacun) ?

- | | | |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| - Le pharmacien | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Le chirurgien | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Le dentiste | ☐ Oui | ☐ Non |
| - L'infirmière | ☐ Oui | ☐ Non |
| - Le pédicure | ☐ Oui | ☐ Non |

QUESTION 25 - Que voudriez-vous savoir sur ce médicament ?

.....

.....

PARTIE A FAIRE REMPLIR PAR VOTRE MEDECIN :

QUESTION 26 - Quelles sont la ou les indication(s) chez ce patient ?

- | | |
|---|---|
| ☐ Thrombose veineuse profonde | ☐ Embolie pulmonaire |
| ☐ Prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire | |
| ☐ Prothèse valvulaire mécanique | ☐ Prothèse valvulaire biologique |
| ☐ Rétrécissement mitral | ☐ Insuffisance mitrale |
| ☐ Valvulopathie aortique | ☐ Fibrillation atriale |
| ☐ Post infarctus du myocarde | ☐ Prévention de thrombose sur cathéter |
| ☐ Prévention primaire des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche | |
| ☐ Autre. Précisez : | |

QUESTION 27 - Quelle est la durée de traitement prévue ?

- | | | | | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| ☐ 6 semaines | ☐ 3 mois | ☐ 6 mois | ☐ 12 mois | ☐ à vie |
| ☐ Autre durée. Précisez combien de temps et pourquoi : | | | | |

.....

QUESTION 28 - Valeur ou intervalle souhaité pour l'INR :

.....

- III B -

RESULTATS DE L'ETUDE

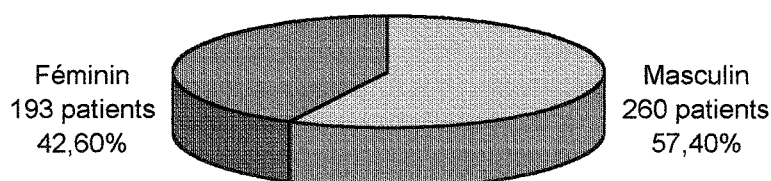
1 – RESULTATS CONCERNANT LES PATIENTS

1 – 1 – Age et sexe

1 – 1 – 1 – Répartition par sexe

Nombre de patients répondant à la question (et %)	453 (98,9)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	5 (1,1)

REPARTITION DES PATIENTS PAR SEXE



1 – 1 – 2 – Age des patients

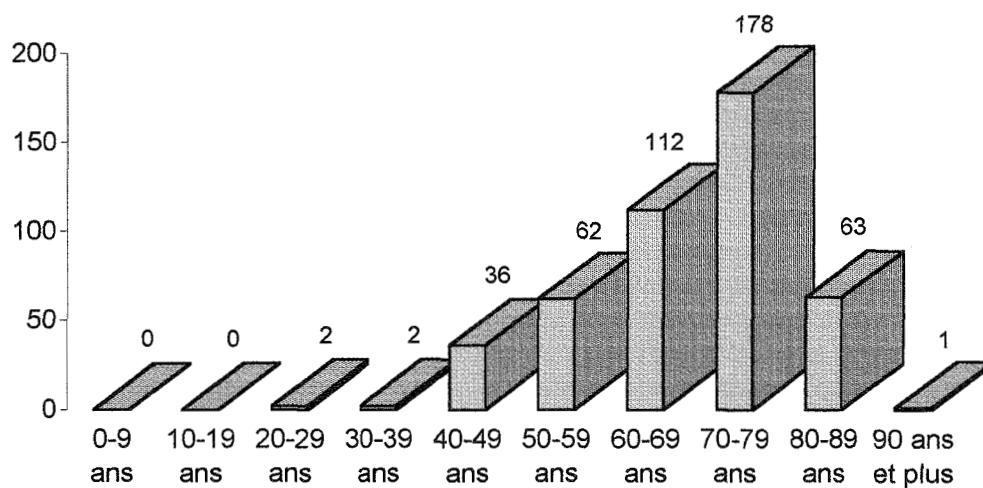
Nombre de patients répondant à la question (et %)	456 (99,56)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	2 (0,44))

La moyenne d'âge est de 68 ans avec un écart type de 11,35 ans et des extrêmes de 24 ans à 91 ans.

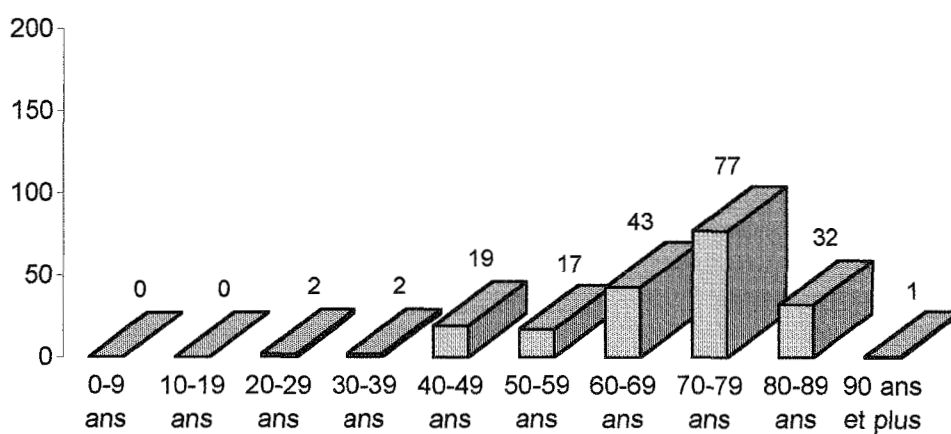
La moyenne d'âge des femmes est de 68,5 ans avec un écart type de 12,67 ans et des extrêmes de 24 ans à 91 ans.

La moyenne d'âge des hommes est de 67,8 ans avec un écart type de 10,33 ans et des extrêmes de 41 ans à 89 ans.

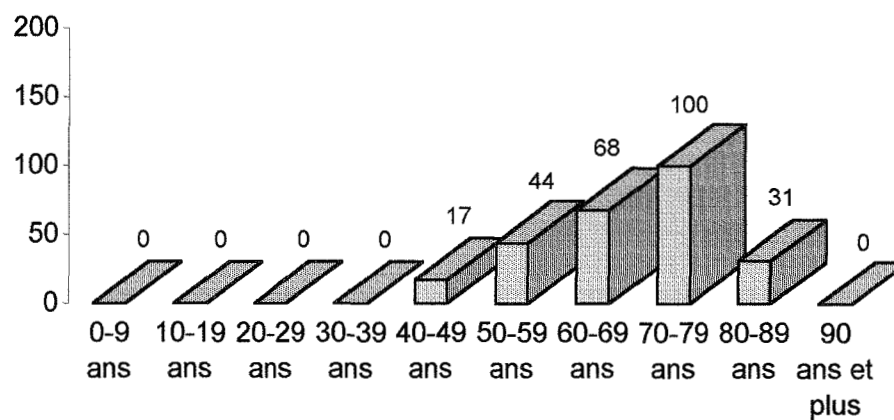
NOMBRE DE PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE



NOMBRE DE FEMMES PAR TRANCHE D'AGE



NOMBRE D'HOMMES PAR TRANCHE D'AGE



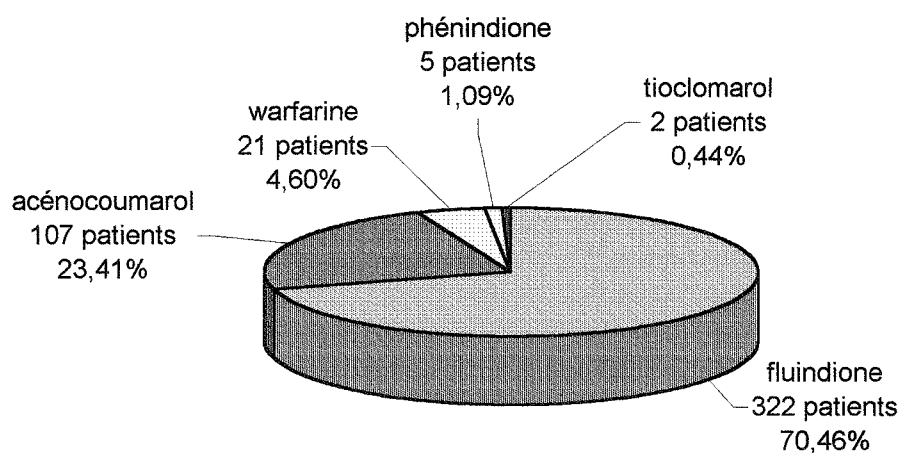
1 – 1 – 3 – Répartition des sexes par tranche d'âge

SEXE	Nombre de patients âgés de moins de 65 ans (et %)	Nombre de patients âgés d'au moins 65 ans (et %)
Féminin	59 (13,02)	134 (29,58)
Masculin	86 (18,99)	174 (38,41)

1 – 2 – Traitement prescrit

1 – 2 – 1 – Molécules prescrites

Nombre de patients répondant à la question (et %)	457 (99,78)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	1 (0,22)



1 – 2 – 2 – Durées de traitement écoulées

Nombre de patients répondant à la question (et %)	458 (100)
Nombre de patients ne répondant pas	0

Durée de traitement écoulée	Nombre de patients (et %)
Plus d'1 an	318 (69,43)
De 6 mois à 1 an	42 (9,17)
De 3 à 6 mois	32 (6,99)
De 1 à 3 mois	47 (10,26)
De 1 semaine à 1 mois	19 (4,15)

1 – 2 – 3 – Indications du traitement

D'après les réponses apportées par les médecins, plus précises que celles des patients.

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	431 (94,1)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	27 (5,9)

Nombre d'indications citées par le médecin	Nombre de patients concernés (et %)
1 indication	282 (65,43)
2 indications	123 (28,54)
3 indications ou plus	26 (6,03)

Indications	Nombre de patients (et %)
Fibrillation atriale	145 (31,66)
Thrombose veineuse profonde	96 (20,96)
Prévention des récurrences de TVP ou d'EP	81 (17,69)
Prothèses valvulaires mécaniques	66 (14,41)
Embolie pulmonaire	60 (13,10)
Post-infarctus du myocarde	29 (6,33)
Valvulopathies aortiques	27 (5,90)
Prothèses valvulaires biologiques	13 (2,84)
Rétrécissement mitral	11 (2,40)
Insuffisance mitrale	9 (1,97)
Prévention de thrombose sur cathéter	0

D'autres indications, toujours citées par les médecins, concernent 74 patients :

- coagulopathie (12 patients) :
 - résistance à la protéine C activée : 4 patients.
 - mutation du facteur V : 3 patients.
 - anomalie familiale de la crase, anomalie de la protéine C, anomalie de la protéine S, thrombophilie, maladie des antiphospholipides : 1 patient pour chacun.
- artériopathie (8 patients).
- AVC (7 patients).
- trouble du rythme non précisé (6 patients).
- anévrisme cardiaque (4 patients).
- thrombose artérielle, AIT, flutter, pontage coronarien, prévention primaire en chirurgie osseuse : 3 patients pour chacun.
- infarctus mésentérique, ischémie aiguë, maladie de Vaquez, pontage fémoropoplité, projections artérielles itératives : 2 patients pour chacun.
- syndrome de Wallenberg, anévrisme aortique, culotte aortique, foramen ovale perméable, maladie annuloectasiente, maladie de Fabry, maladie de l'oreillette, pentalogie de Fallot, pontage artériel sans précision, prothèse de l'aorte ascendante, prothèse fémoropoplitée, prévention pour immobilisation, stent coronarien, sténose carotidienne : 1 patient pour chacun.

1 – 3 – Information du patient

1 – 3 – 1 – Transmission initiale d'information au patient

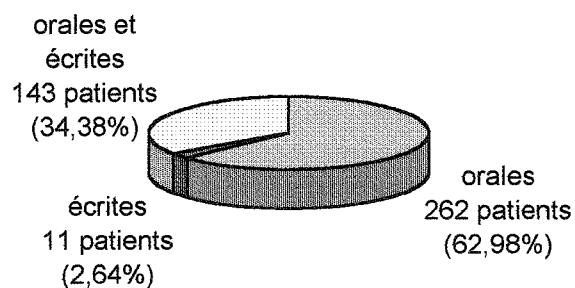
Nombre de patients répondant à la question (et %)	457 (99,78)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	1 (0,22)

Nombre de patients ayant reçu des conseils à la prescription du traitement (et %)	418 (91,47)
Nombre de patients n'ayant pas reçu de conseils à la prescription du traitement (et %)	39 (8,53)

1 – 3 – 2 – Sous quelle forme ?

Nombre de patients répondant à la question (et %)	416 (99,52)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	2 (0,48)

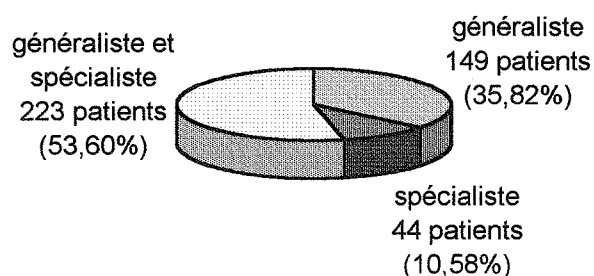
INFORMATIONS TRANSMISES AUX PATIENTS



1 – 3 – 3 – Par qui ?

Nombre de patients répondant à la question (et %)	416 (99,52)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	2 (0,48)

ORIGINE DES INFORMATIONS TRANSMISES



1 – 3 – 4 – Satisfaction du patient vis-à-vis du temps consacré à son information

Nombre de patients répondant à la question (et %)	441 (96,28)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	17 (3,72)

Nombre de patients estimant suffisant le temps consacré à leur information (et %)	376 (85,26)
Nombre de patients n'estimant pas suffisant le temps consacré à leur information (et %)	65 (14,74)

1 – 4 – Informations acquises par le patient

1 – 4 – 1 – Effet du traitement

Nombre de patients répondant à la question (et %)	453 (98,9)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	5 (1,1)

Nombre de patients connaissant l'effet anticoagulant du traitement (et %)	391 (86,31)
Nombre de patients ne connaissant pas l'effet anticoagulant du traitement (et %)	62 (13,69)

1 – 4 – 2 – Horaire des prises

Nombre de patients répondant à la question (et %)	456 (99,56)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	2 (0,44)

Horaire de prise	Nombre de patients (%)
Matin	55 (12,06)
Midi	18 (3,95)
Soir	365 (80,04)

Dix-huit patients (3,95 %) prennent le traitement à un autre moment :

- à 14 heures, à 16 heures, entre midi et la soirée : 1 patient pour chaque réponse.
- 4 patients ont répondu « matin et soir », 1 patient a répondu « midi et soir », 1 patient a répondu « matin, midi et soir », alors que ces six patients sont traités par une molécule à prise unique.

- parmi les patients traités par acénocoumarol :

1 patient répond matin et midi.

1 patient répond matin, midi et soir.

7 patients répondent matin et soir.

Quant à la régularité des prises :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	452 (98,68)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	6 (1,32)

Nombre de patients prenant le traitement à heure régulière (et %)	429 (94,91)
Nombre de patients ne prenant pas le traitement à heure régulière (et %)	23 (5,09)

1 – 4 – 3 – Les comprimés sont-ils faciles à couper ?

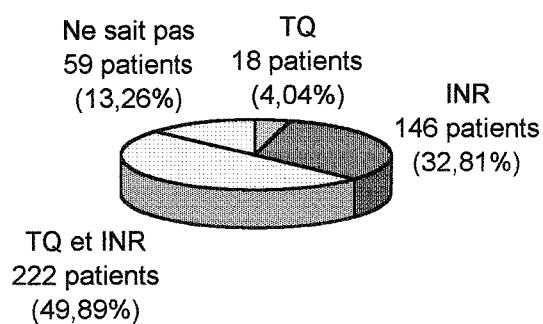
Nombre de patients répondant à la question (et %)	453 (98,9)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	5 (1,1)

Réponse du patient	Nombre de patients (et %)
Oui	360 (79,47)
Non	80 (17,66)
Ne sait pas	13 (2,87)

1 – 4 – 4 – Surveillance biologique

1 – 4 – 4 – 1 – Valeur utilisée par les patients

Nombre de patients répondant à la question (et %)	445 (97,16)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	13 (2,84)



1 – 4 – 4 – 2 – Laboratoire utilisé

Nombre de patients répondant à la question (et %)	454 (99,12)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	4 (0,88)

Nombre de patients se rendant dans le même laboratoire dans la mesure du possible (et %)	450 (99,12)
Nombre de patients ne se rendant pas dans le même laboratoire (et %)	4 (0,88)

1 – 4 – 4 – 3 – Utilisation d'un carnet de surveillance

Nombre de patients répondant à la question (et %)	435 (94,97)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	23 (5,03)

Nombre de patients utilisant un carnet de surveillance (et %)	234 (53,79)
Nombre de patients n'utilisant pas de carnet de surveillance (et %)	201 (46,21)

1 – 4 – 5 – INR cible

Nombre de patients répondant à la question (et %)	237 (51,75)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	221 (48,25)

Nombre de patients citant l'INR cible sous forme d'intervalle (et%)	189 (79,75)
Nombre de patients citant l'INR cible sous forme de valeur unique (et %)	48 (20,25)

Nombre de patients citant un INR cible compatible avec l'indication (et %)	202 (85,23)
Nombre de patients citant un INR cible incompatible avec l'indication (et %)	35 (14,77)
Pour 17 autres patients, le médecin n'a pas cité d'indication permettant de comparer.	

Nombre de patients citant un INR cible identique à leur médecin (et %)	127 (53,58)
Nombre de patients citant un INR cible différent de leur médecin (et %)	110 (46,42)
Pour 27 autres patients, le médecin n'a pas cité d'INR cible permettant de comparer.	

1 – 4 – 6 – Risques si l'INR est déséquilibré

Si l'INR est inférieur à 2 :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	443 (96,72)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	15 (3,28)

Réponse des patients	Nombre de patients (et %)
Risque de faire des caillots	240 (54,18)
Risque de saigner	45 (10,16)
Ne savent pas	158 (35,67)

Si l'INR est supérieur à 5 :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	440 (96,06)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	18 (3,94)

Réponse des patients	Nombre de patients (et %)
Risque de faire des caillots	40 patients (9,09 %)
Risque de saigner	267 patients (60,68 %)
Ne savent pas	133 patients (30,23 %)

1 – 4 – 7 – Modification des posologies par le patient

Si le résultat ne correspond pas aux valeurs attendues :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	455 (99,34)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	3 (0,66)

Nombre de patients adaptant la posologie eux-mêmes (et %)	74 (16,26)
Nombre de patients n'adaptant pas la posologie eux-mêmes (et %)	381 (83,74)

A la proposition d'apprendre à adapter la posologie :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	422 (92,14)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	36 (7,86) dont 9 disant savoir adapter la posologie

Nombre de patients souhaitant savoir adapter la posologie (et %)	113 (26,78)
Nombre de patients ne souhaitant pas savoir adapter la posologie (et %)	309 (73,22)

A la proposition d'utiliser un « lecteur d'INR capillaire » à domicile :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	445 (97,16)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	13 (2,84)

Nombre de patients acceptant d'utiliser un lecteur d'INR capillaire (et %)	167 (37,53)
Nombre de patients n'acceptant pas d'utiliser un lecteur d'INR capillaire (et %)	278 (62,47)

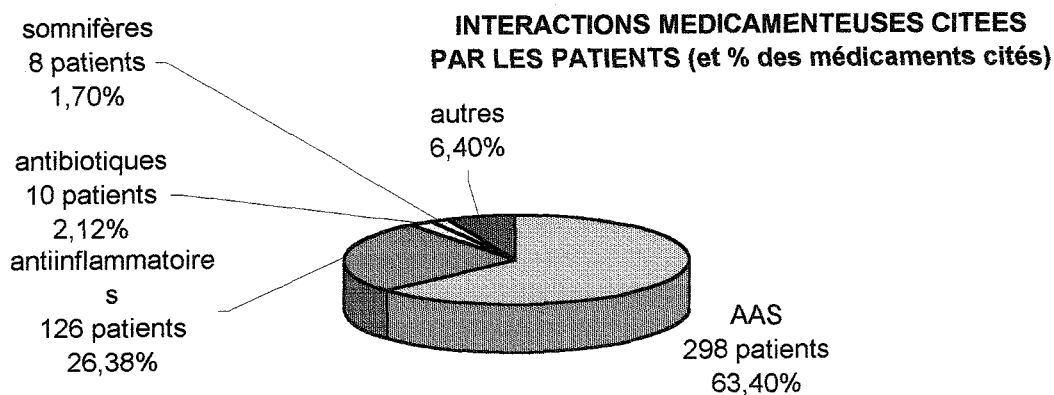
1 – 4 – 8 – Interactions médicamenteuses ou alimentaires

Pouvant interagir avec le traitement par AVK :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	449 (98)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	9 (2)

Sont susceptibles d'interférer avec le traitement par AVK :	Nombre de patients ayant coché la réponse (et %)
Médicaments obtenus avec ordonnance	155 (33,84)
Médicaments obtenus sans ordonnance	193 (42,14)
Alimentation	306 (66,81)
Ne savent pas	108 (23,58)
Ont coché les trois réponses	98 (21,82)

Nombre de médicaments cités par les patients pouvant interférer avec le traitement par AVK	Nombre de patients (et %)
Aucun	123 (26,86)
Au moins 1	335 (73,14)
Au moins 2	119 (25,98)
Au moins 3	22 (4,8)



L'acide acétylsalicylique est citée sous ces formes :

aspirine : 292 patients
 ASPEGIC® : 3 patients
 ASPRO® : 2 patients
 KARDEGIC® : 1 patient

Les antiinflammatoires sont cités sous ces formes : antiinflammatoires : 112 patients

VOLTARENE® : 7 patients
 FELDENE® : 2 patients
 NUREFLEX® : 1 patient
 NALGESIC® : 1 patient
 NIFLURIL® : 1 patient
 Phénylbutazone : 2 patients

La rubrique « autres » comporte :

- les médicaments contenant de la vitamine K et les antirhumatismaux sont cités chacun 5 fois (chacun 1,06 % des médicaments cités).

- les antalgiques, dont EFFERALGAN® cité 1 fois, et les corticoïdes sont chacun cités 3 fois (chacun 0,63 % des médicaments cités).

- la contraception orale et les antimycosiques (dont le miconazole cité 1 fois) sont chacun cités 2 fois.

- les hypocholestérolémiants, les coagulants, les anticoagulants, le fer, LEXOMIL®, COLTRAMYL®, AMAREL®, COLCHIMAX ® sont chacun cités 1 fois.

1 – 4 – 9 – Effets indésirables

Nombre de patients répondant à la question (et %)	434 (94,75)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	24 (5,25)

Nombre de patients pouvant citer au moins un effet indésirable du traitement (et %)	289 (66,59)
Nombre de patients répondant ne pas savoir (et %)	145 (33,41)

Effets indésirables principaux cités	Nombre de patients (et % de la population totale)
Phénomènes hémorragiques	236 (54,37)
Phénomènes allergiques	5 (1,15)
Troubles digestifs	10 (2,3)
Phénomènes thrombotiques	10 (2,3)
Alopécie	1 (0,23)

Les phénomènes hémorragiques sont cités par 236 patients sous différents termes (la 1^{ère} valeur entre parenthèse correspond au pourcentage des 236 patients, la 2^{ème} correspond au pourcentage des 434 patients) :

- hémorragie : 105 patients (44,49) (24,19)	- gingivorragies : 6 patients (2,54) (1,38)
- saignement : 93 patients (39,4) (21,42)	- hématurie : 4 patients (1,69) (0,92)
- hématomes : 19 patients (8,05) (4,37)	- hypocoagulation : 1 patient (0,42) (0,23)
- épistaxis : 12 patients (5,08) (2,76)	- sang dans selles : 1 patient (0,42) (0,23)
- fluidité du sang : 9 patients (3,81) (2,07)	- ménorragies : 1 patient (0,42) (0,23)

Les allergies sont citées par 3 patients, le prurit par 2 patients.

Les troubles digestifs cités comportent :

- douleurs abdominales : 6 patients
- diarrhée : 3 patients
- insuffisance hépatique : 1 patient.

Les phénomènes thrombotiques cités comportent :

- thrombose : 8 patients
- un nouvel AVC : 1 patient
- une rechute de la maladie : 1 patient.

D'autres effets sont cités par les patients : arthralgies, céphalées, asthénie, cicatrisation longue, dyspnée, tachycardie, vertiges.

D'autres termes imprécis sont cités : coupure, interactions alimentaires ou médicamenteuses, oubli dangereux, mort aux rats.

Enfin, 17 patients ont répondu connaître les effets indésirables potentiels sans en citer.

1 – 4 – 10 – En cas d'oubli d'une prise

Modification de la posologie :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	370 (80,78)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	88 (19,22)

Nombre de patients augmentant la dose à la prise suivante (et %)	21 (5,68)
Nombre de patients n'augmentant pas la dose à la prise suivante (et %)	349 (94,32)

Appel au médecin généraliste :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	405 (88,42)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	53 (11,58)

Nombre de patients prévenant leur médecin (et %)	257 (63,46)
Nombre de patients ne prévenant pas leur médecins (et %)	148 (36,54)

1 – 4 – 11 – En cas de saignement

Modification de la posologie :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	282 (61,57)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	176 (38,43)

Nombre de patients poursuivant le traitement sans modifier la posologie (et %)	66 (23,4)
Nombre de patients poursuivant le traitement en modifiant la posologie (et %)	216 (76,6)

Diminution de la posologie :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	284 (62)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	174 (38)

Nombre de patients poursuivant le traitement en diminuant la posologie (et %)	90 (31,69)
Nombre de patients poursuivant le traitement sans diminuer la posologie (et %)	194 (68,31)

Appel au médecin généraliste :

Nombre de patients répondant à la question (et %)	436 (95,2)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	22 (4,8)

Nombre de patients prévenant leur médecin au plus vite (et %)	426 (97,71)
Nombre de patients ne prévenant pas leur médecin au plus vite (et %)	10 (2,29)

1 – 4 – 12 – Liste des médicaments accessible par un tiers

Nombre de patients répondant à la question (et %)	437 (95,41)
Nombre de patients ne répondant pas (et %)	21 (4,59)

Nombre de patients possédant une copie d'ordonnance sur soi (et %)	234 (53,55)
Nombre de patients ne possédant pas de copie d'ordonnance sur soi (et %)	203 (46,45)

Parmi les patients :

- 1 signale avoir une attestation de traitement par AVK dans une poche.
- 1 signale utiliser un patch « Je suis sous anticoagulants ».
- 1 signale avoir un patch identique sur le pare-brise de voiture et dans le portefeuille.

1 – 4 – 13 – Professionnels de santé à prévenir

Professionnel de santé	Nombre de patients prévenant le professionnel qu'un traitement par AVK est en cours (et %)
Chirurgien	437 (98,42)
Dentiste	418 (95,65)
Infirmière	377 (93,32)
Pharmacien	310 (81,58)
Pédicure	274 (73,26)

Nombre de professionnels de santé cochés par le patient parmi les 5 proposés	Nombre de patients ayant coché (et %)
0	6 (1,3)
1	14 (3)
2	53 (11,6)
3	59 (12,9)
4	111 (24,2)
5	215 (47)

1 – 4 – 14 – Score de connaissances des patients

Treize questions ont été sélectionnées afin de calculer un score de connaissance pour chaque patient. Chaque bonne réponse correspond à 1 point. Sinon 0 est attribué.

Deux patients ne répondant pas au moins à la moitié des questions ont été éliminés.

La moyenne des scores est de 66 % de bonnes réponses sur les 13 questions retenues pour le calcul du score avec des extrêmes de 15 à 100 %.

La comparaison en sous-groupe, en utilisant le test de Kruskal-Wallis permet d'observer les résultats suivants :

Sous-groupe	Score moyen	Nombre de patients	Résultat
Patients traités depuis moins d'un an	65 %	140	Différence non significative p = 0,5360
Patients traités depuis plus d'un an	66 %	316	

Sous-groupe	Score moyen	Nombre de patients	Résultat
Femmes	65 %	192	Différence non significative p = 0,1478
Hommes	67 %	259	

Sous-groupe	Score moyen	Nombre de patients	Résultat
Patients informés par un généraliste	65 %	149	Différence non significative p = 0,3241
Patients informés par un spécialiste	65 %	44	
Patients informés par les deux	69 %	222	

Sous-groupe	Score moyen	Nombre de patients	Résultat
Patients âgés de moins de 65 ans	71 %	162	Différence Significative P < 0,0001
Patients âgés d'au moins 65 ans	63 %	292	

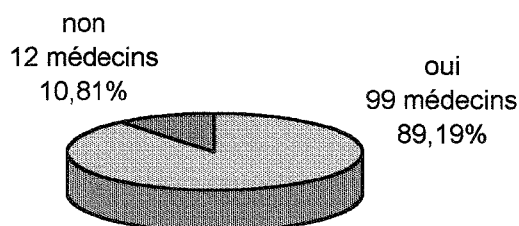
Sous-groupe	Score moyen	Nombre de patients	Résultat
Patients ayant reçu des informations écrites et orales	73 %	142	Différence Significative P < 0,0001
Patients ayant reçu des informations orales	65 %	262	
Patients ayant reçu des informations écrites	55 %	11	

2 – RESULTATS CONCERNANT LES MEDECINS GENERALISTES

2 – 1 – Prescripteur initial d'un traitement par AVK

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	111 (99,1)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	1 (0,9)

GENERALISTE PRESCRIPTEUR INITIAL D'UN TRAITEMENT PAR AVK

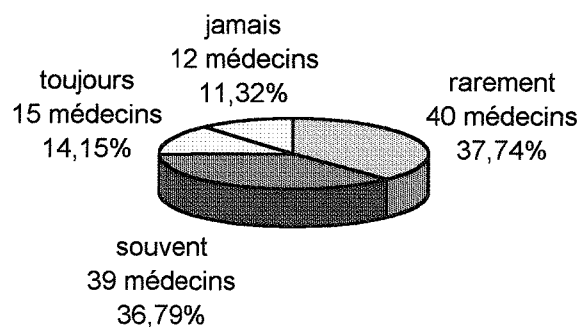


2 – 2 – Transmission des conseils au médecin généraliste

Lorsque le médecin généraliste n'est pas le prescripteur initial, l'intervalle thérapeutique ou INR cible lui est transmis :

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	106 (94,64)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	6 (5,36)

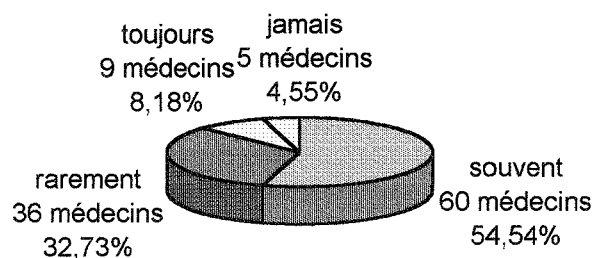
TRANSMISSION DE LA VALEUR CIBLE D'INR AU MEDECIN GENERALISTE



La durée envisagée du traitement lui est transmise :

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	110 (98,21)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	2 (1,79)

TRANSMISSION DE LA DUREE DU TRAITEMENT AU MEDECIN GENERALISTE

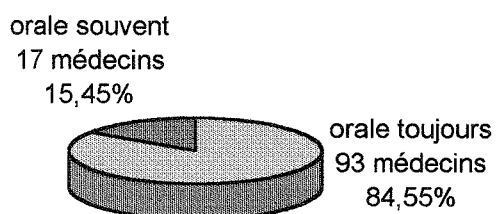


2 – 3 – Transmission des conseils au patient

2 – 3 – 1 – Informations orales

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	110 (98,21)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	2 (1,79)

TRANSMISSION D'INFORMATIONS ORALES AU PATIENT PAR LE MEDECIN GENERALISTE

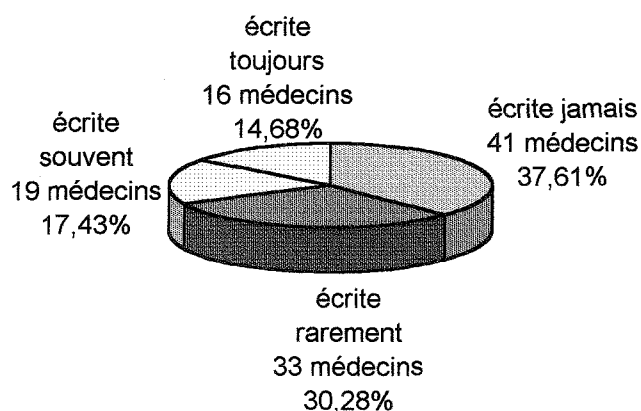


Aucun n'a coché rarement ou jamais.

2 – 3 – 2 – Informations écrites

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	109 (97,32)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	3 (2,68)

TRANSMISSION D'INFORMATIONS ECRITES AU PATIENT PAR LE MEDECIN GENERALISTE



2 – 4 – Carnet de suivi

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	111 (99,1)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	1 (0,9)

Utilisation d'un carnet de suivi d'INR	Nombre de médecins (et %)
OUI	50 (45,05)
NON	61 (54,95)

2 – 5 – Temps nécessaire à la formation du patient

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	110 (98,21)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	2 (1,79)

Nombre de médecins estimant avoir le temps d'éduquer/former leurs patients (et %)	89 (80,91)
Nombre de médecins estimant ne pas avoir ce temps (et %)	21 (19,09)

A la demande de durée nécessaire pour éduquer/former un patient sous AVK :

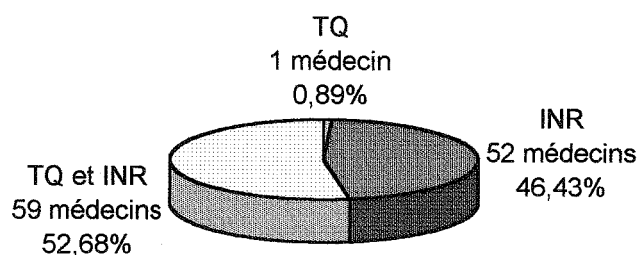
Nombre de médecins répondant à la question (et %)	108 (96,43)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	4 (3,57)

Evaluation du temps nécessaire pour éduquer/former un patient sous AVK	Nombre de médecins (et %)
Plusieurs consultations courantes	82 (75,93)
Quelques minutes au cours d'une consultation courante	15 (13,89)
Le temps d'une consultation spécifique	11 (10,19)

2 – 6 – valeur biologique utilisée par le médecin généraliste

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	112 (100)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	0 (0)

VALEUR BIOLOGIQUE UTILISEE PAR LES MEDECINS GENERALISTES



Au retour des questionnaires normalement anonymes, 57 médecins généralistes se sont tout de même identifiés (manuscrit, cachet ou ordonnance). Ils concernent 57 questionnaires médecin et 250 questionnaires patient qui permettent de comparer la valeur biologique utilisée par les patients en fonction de celle utilisée par le médecin traitant. La valeur biologique utilisée par ces médecins est proche de la répartition observée dans la population de l'étude :

Valeur biologique	Nombre de médecins (et %)
TQ	0 (0)
INR	25 (43,86)
TQ et INR	32 (56,14)

Le tableau suivant détaille la valeur utilisée par le patient en fonction de la valeur utilisée par le médecin :

Valeur utilisée par le médecin	Valeur utilisée par le patient et nombre de patients (et %)				
	Ne sait pas	TQ	INR	TQ et INR	Non répondu
TQ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
INR	13 (5,2)	7 (2,8)	52 (20,8)	39 (15,6)	5 (2)
TQ et INR	20 (8)	6 (2,4)	25 (10)	81 (32,4)	2 (0,8)
Total des patients (et %)	33 (13,2)	13 (5,2)	77 (30,8)	120 (48)	7 (2,8)

Conseil au patient de se rendre dans le même laboratoire :

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	111 (99,1)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	1 (0,9)

Nombre de médecins conseillant à leurs patients de se rendre dans le même laboratoire dans la mesure du possible (et %)	95 (85,59)
Nombre de médecins ne le faisant pas (et %)	16 (14,41)

2 – 7 – Matériel utilisé par les médecins généralistes

Le matériel dont disposent les médecins généralistes pour l'équilibration du traitement comporte :

Matériel utilisé	Nombre de médecins (et %)
Articles médicaux	50 (44,64)
Plaquettes de laboratoire	42 (37,5)
Logiciel informatique	10 (8,93)
Autres	21 (18,75)

La rubrique autres comporte :

- expérience personnelle : 9 médecins.
- enseignements : 5 médecins.
- Vidal : 4 médecins.
- contacts avec les cardiologues : 3 médecins.
- abaque de fluindione : 1 médecin.

A la proposition de disposer d'un logiciel informatique d'équilibration du traitement par AVK :

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	105 (93,75)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	7 (6,25)

Souhait de disposer d'un logiciel d'équilibration du traitement par AVK	Nombre de médecins (et %)
OUI	45 (42,86)
NON	60 (57,14)

2 – 8 – Autonomie des patients

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	112 (100)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	0 (0)

Nombre estimé de patients pouvant gérer le traitement par AVK eux-mêmes	Nombre de médecins (et %)
Aucun patient	11 (9,82)
Certains patients seulement	101 (90,18)

Les estimations des médecins généralistes varient de 3 à 95 % de patients capables de gérer seul le traitement, avec une moyenne de 31,17 % des patients.

2 – 9 – Intérêt des SAC

Concernant l'utilité des SAC dans l'éducation des patients :

Nombre de médecins répondant à la question (et %)	107 (95,53)
Nombre de médecins ne répondant pas (et %)	5 (4,47)

Patients concernés d'après les médecins	Nombre de médecins (et %)
Tous les patients	21 (19,63)
Certains patients seulement	79 (73,83)
Aucun patient	7 (6,54)

Intérêt des SAC pour les médecins	Nombre de médecins (et %)
Prise en charge des patients difficiles	77 (68,75)
Information des médecins traitants	47 (41,96)
Prise en charge de toute l'éducation du patient	12 (10,71)

Enfin, seuls 6 médecins (5,36 % des médecins interrogés) déclarent connaître la revue STV d'octobre 2000 concernant les traitements antithrombotiques en pratique médicale courante.

- IV -

DISCUSSION

Les réponses apportées par les patients et par les médecins généralistes montrent qu'il existe des lacunes dans les connaissances et les pratiques des deux groupes. Les scores de connaissance calculés grâce aux questionnaires reflètent ces lacunes et sont insuffisants.

Les patients, dont la majorité est âgée de plus de 65 ans, reçoivent des informations sous forme inadaptée : informations orales seules, documents écrits non expliqués. L'effet anticoagulant du traitement et l'INR cible ne sont connus que par peu de patients. Seule la moitié des patients connaît le risque de complications hémorragiques. Le Temps de Quick ne doit pas être utilisé pour la surveillance biologique mais apparaît encore dans l'expression des résultats de laboratoire, si bien que certains patients et médecins l'utilisent. Le carnet de suivi d'INR est peu utilisé par tous.

Il apparaît également qu'il existe des insuffisances de transmission d'informations entre les médecins eux-mêmes, et entre médecin généraliste et patient. Or l'information non acquise par un professionnel ne peut être transmise. Et toute information non transmise ne peut être prise en compte.

Les lacunes et le manque de transmission d'informations sont responsables d'erreurs de gestion du traitement, elles-mêmes responsables de la survenue de complications chez les patients.

Le taux moyen de réponse aux questions par les patients est de 92 %. La question qui obtient le plus de réponses porte sur la durée du traitement écoulée. Celle qui obtient le moins de réponses porte sur la valeur de l'INR cible.

Le taux moyen de réponse aux questions par les médecins généralistes est de 97 %. La question qui obtient le plus de réponses porte sur la valeur biologique utilisée. Celle qui obtient le moins de réponses porte sur la proposition de disposer d'un logiciel informatique d'équilibration du traitement.

Cette étude comporte des biais de recrutement des médecins généralistes. Les raisons éventuelles pour lesquelles seuls certains médecins ont accepté de participer sont variées :

- intérêt pour les AVK
- intérêt pour l'éducation des patients
- acceptation d'autoévaluer leur pratique et/ou l'éducation de leurs patients (pouvant être considérée comme reflet de leur pratique)
- acceptation de répondre aux sollicitations de leurs futurs confrères, malgré un emploi du temps souvent chargé

Nous allons développer les caractéristiques des patients traités, évaluer les connaissances acquises, les moyens de transmission de l'information et l'intérêt des SAC pour les médecins et les patients.

Précisons qu'après information auprès de l'éditeur, la revue STV citée dans le questionnaire n'a été tirée qu'à 10000 exemplaires et adressée à des spécialistes (hémostase, hématologie, angiologie) ou à des médecins généralistes exerçant la phlébologie éventuellement.

1 – CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRAITES

1 – 1 – Age et sexe

La répartition des patients montre une prédominance des hommes dans la population totale (57,4 %). Il en est de même dans l'enquête réalisée en 2000 par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRP) où les hommes représentaient 61 % des patients, ainsi que dans l'étude réalisée à Londres (58) où les hommes représentent 51 % des patients. Cela reflète une prédominance masculine des pathologies cardiovasculaires.

L'âge moyen des patients est de 68 ans donc proche des 67 ans dans l'enquête de l'AFCRP. Cet âge moyen est inchangé dans les groupes hommes et femmes. L'âge inférieur extrême est de 24 ans (23 ans pour l'AFCRP). Néanmoins les patients âgés de plus de 65 ans représentent 68 % des patients sous AVK dans la population étudiée. Pour l'AFCRP, 53 % des patients avaient plus de 70 ans. Les patients âgés de plus de 75 ans représentaient 14 % des patients dans l'étude réalisée à Londres (58). Dans notre étude, le plus âgé a 91 ans (99 ans pour l'AFCRP).

La répartition des patients par sexe montre également une prédominance des plus de 65 ans : 69 % chez les femmes et 67 % chez les hommes.

Ces résultats sont en rapport avec des indications comme la fibrillation atriale et les valvulopathies notamment mitrales qui sont des pathologies du sujet âgé.

1 – 2 – Traitement prescrit

La répartition des molécules prescrites est semblable à celle observée en France en 2000 (21). Dans notre étude, 70 % des prescriptions concernent la fluindione (77 % en France), 23 % concernent l'acénocoumarol (16 % en France), 4,6 % concernent la warfarine (3 à 5 % en France). La prescription de phénindione et de tiocloamarol reste rare et concerne respectivement 5 et 2 patients.

Les prescriptions ne sont donc pas basées sur les différentes études internationales qui utilisent surtout la warfarine.

Soixante-neuf pour cent des patients sont traités depuis plus d'un an. Ce chiffre est en rapport avec la prédominance de pathologies chroniques.

Soixante-cinq pour cent des patients sont traités par AVK pour une seule indication. Donc 35 % comportent au moins deux indications. En effet les pathologies s'accumulent avec l'âge (valvulopathies et fibrillation atriale). Mais certaines indications citées par les médecins n'apparaissent pas dans les recommandations de l'Afssaps : AVC, artérite.

L'indication principale identifiée dans cette étude est la fibrillation atriale (32 % des patients) puis la thrombose veineuse profonde (21 % des patients) puis la prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire (18 %). Les prothèses valvulaires mécaniques sont en 4^{ème} position (14 % des patients) suivies de l'embolie pulmonaire (13 % des patients).

Quatre-vingt pour cent des patients prennent leur traitement le soir. Ce comportement est adapté à la surveillance biologique afin que le bilan réalisé le matin permette une adaptation de la dose dès la prise du soir le jour-même. Peu de patients ont une prise matinale (12 %) ou à midi (4 %).

Il est possible, au vu de certaines réponses, que certains patients aient coché un moment éventuel où la prise peut être effectuée car il est parfois coché deux moments dans la journée chez des patients sous molécule à prise unique. Deux patients ont coché les trois réponses. Parmi les patients sous acénocoumarol, 7 ont coché matin et soir. S'agit-il de deux prises par jour ou encore d'une erreur de compréhension ?

Enfin 95 % des patients font en sorte que la prise médicamenteuse soit toujours à la même heure.

1 – 3 – Connaissances acquises

1 – 3 – 1 – Surveillance biologique

Les questions portant sur la surveillance biologique nous apprennent que la moitié des patients se base encore à la fois sur le TQ et l'INR. Plusieurs hypothèses sont à évoquer :

- l'information n'a pas été transmise initialement. Le patient se base alors sur les résultats écrits des laboratoires qui persistent à afficher les deux valeurs même si le médecin ne prescrit qu'une demande d'INR.

- les intervenants qui ont informé le patient initialement ou plus tardivement ont des connaissances erronées et transmettent une mauvaise information au patient.

Le questionnaire patient comporte une anomalie car la question 16 est mal positionnée. En effet l'INR est mentionné dans les questions 14 et 15 donc la réponse des patients a pu être orientée pour la question portant sur la valeur biologique utilisée pour la surveillance du traitement. Mais seuls 33 % des patients savent que l'INR est la valeur de référence et 13 % ne savent pas répondre.

Néanmoins 99 % des patients font en sorte de toujours se rendre dans le même laboratoire et 86 % des médecins conseillent à leurs patients de se rendre dans le même laboratoire.

Enfin on observe que près de la moitié des patients (46 %) n'utilise pas de carnet de surveillance de l'INR alors que ce carnet, comme les carnets d'autosurveillance glycémique, est très utile car il reflète les fluctuations de l'INR en fonction des posologies d'AVK.

L'INR cible était demandé aux patients. Près de la moitié (48 %) n'a pas su répondre à la question. Parmi les patients qui répondent, 80 % citent l'INR sous forme d'intervalle. Cela montre qu'ils savent que l'INR est susceptible de fluctuer. Les 20 % restant citent donc une valeur unique.

Certaines valeurs citées par les patients sont trop précises : INR à 3 chiffres reproduit dans les réponses du patient. Il est possible que certains patients aient simplement reporté un des derniers résultats de laboratoire sans connaître de valeur cible véritable.

Près de la moitié des patients (46 %) citent un INR cible différent de celui cité par leur médecin. Une information qui diffère laisse penser qu'elle n'est pas transmise à l'identique du généraliste au patient, ou du prescripteur initial au généraliste et au patient.

Enfin 85 % des patients citent tout de même un INR compatible avec leur pathologie.

Moins de la moitié des médecins (46 %) utilisent l'INR comme seule référence biologique. 53 % utilisent encore TQ et INR à la fois. Un seul médecin a tout de même répondu n'utiliser que le TQ !

Les recommandations d'utiliser l'INR comme seule référence afin d'harmoniser les résultats sont donc peu appliquées par une partie des médecins qui ne semblent pas prêts à remettre en cause leurs pratiques. Une nouvelle information auprès des médecins telle que les recommandations de l'AFFSaPS de décembre 2002 ou le CD-Rom édité par le laboratoire commercialisant la fluindione permettront peut-être d'améliorer ces constatations.

Le tableau, corrélant la valeur biologique utilisée par le patient en fonction de la valeur utilisée par le médecin, montre que le patient est en partie dépendant des connaissances du médecin. Les plus forts pourcentages observés concernent les patients utilisant :

- TQ et INR à la fois : 32 % des patients les utilisent comme référence lorsque le médecin les utilise également.
- INR seul : 21 % des patients l'utilisent comme référence lorsque le médecin l'utilise également.

La valeur utilisée par le patient est donc influencée par la pratique du médecin généraliste, qui est la première référence dans le suivi médical courant pour le patient.

Quatre-vingt pour cent des patients prennent leur traitement le soir. Ce comportement est adapté à la surveillance biologique afin que le bilan réalisé le matin permette une adaptation de la dose dès la prise du soir le jour-même. Peu de patients ont une prise matinale (12 %) ou à midi (4 %).

Il est possible, au vu de certaines réponses, que certains patients aient coché un moment éventuel où la prise peut être effectuée car il est parfois coché deux moments dans la journée chez des patients sous molécule à prise unique. Deux patients ont coché les trois réponses. Parmi les patients sous acénocoumarol, 7 ont coché matin et soir. S'agit-il de deux prises par jour ou encore d'une erreur de compréhension ?

Quatre-vingt quinze pour cent des patients font en sorte que la prise médicamenteuse soit toujours à la même heure.

1 – 3 – 2 – Les risques du traitement

Les risques liés à une fluctuation de l'INR sont mal connus.

Si l'INR est inférieur à 2, seuls 54 % des patients ont coché le risque de faire des caillots et 36 % ont coché ne pas savoir. Ce résultat est aussi faible que dans l'étude de l'AFCRP où seuls 57 % connaissaient le risque d'un traitement insuffisant.

Si l'INR est supérieur à 5, les résultats diffèrent peu : seuls 61 % ont coché le risque de saigner (68 % dans l'étude de l'AFCRP) et 30 % ont coché ne pas savoir.

Dans l'étude de l'AFCRP, seuls 52 % des patients connaissaient à la fois les risques de sousdosage et surdosage.

Les questions qui portent sur les interactions possibles avec le traitement par AVK montrent à nouveau des lacunes chez les patients.

Seuls 34 % des patients citent les médicaments obtenus avec ordonnance comme étant susceptibles de déséquilibrer l'INR, 42 % citent les médicaments obtenus sans ordonnance et 67 % citent l'alimentation. Les patients sont mieux informés sur les risques alimentaires alors qu'ils sont moindres en réalité que ceux liés à l'automédication. 24 % des patients ont coché ne pas savoir du tout et seuls 22 % ont coché les trois réponses. Ces résultats sont insuffisants.

Soixante-treize pour cent savent citer au moins un médicament susceptible de déséquilibrer l'INR. L'acide acétylsalicylique représente 63 % des médicaments cités. En 2^{ème} position se trouvent les antiinflammatoires : 26 % des médicaments cités. Viennent ensuite les antibiotiques puis les somnifères. Les antimycosiques sont cités par 2 patients uniquement alors que le miconazole fait partie des contre-indications médicamenteuses absolues.

Cinq pour cent des patients ont su citer au moins trois médicaments pouvant interagir. Ils étaient 14 % dans l'étude de Londres (58).

Les patients ont surtout su citer des médicaments qu'ils utilisent ou ont utilisé. Leur médecin a pu alors leur expliquer les risques potentiels. Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses et difficiles à transmettre aux patients. Néanmoins ces derniers doivent savoir que tout médicament est susceptible de déséquilibrer l'INR, que l'automédication est ainsi à proscrire. Ils doivent savoir que le paracétamol est l'antalgique/antipyrétique à utiliser.

Le nombre de patients pouvant citer au moins un effet indésirable du traitement est insuffisant : 67 %.

Cependant les phénomènes hémorragiques sont tout de même les plus cités : 54 % des patients (60 % dans l'étude de Londres (58)). Certains patients ont su citer plusieurs types de saignements. Dans le détail, 44 % des patients ont utilisé le terme « hémorragie », 39 % ont utilisé le terme « saignement ».

Parmi les 434 patients ayant répondu à la question :

4 % ont su citer le risque d'hématome (41 % dans l'étude de l'AFCRP, 56 % dans l'étude de Londres)

3 % le risque d'épistaxis (38 % dans l'étude de l'AFCRP)

1,4 % le risque de gingivorragies (31 % dans l'étude de l'AFCRP)

1 % le risque d'hématurie (19 % dans l'étude de l'AFCRP).

Les phénomènes thrombotiques et allergiques sont très peu cités : respectivement par 10 et 5 patients. 36 % des patients citent les complications thrombotiques dans l'étude de Londres.

1 – 3 – 3 – Conduites à tenir

En cas d'oubli d'une prise, 94 % des patients ne modifient pas la posologie, ce qui est un bon résultat.

63 % des patients préviennent leur généraliste. Cette conduite n'est en fait pas toujours nécessaire chez un patient dont le traitement est bien équilibré et qui poursuivra son traitement de façon habituelle après cet oubli. Par contre ce geste est nécessaire chez un patient à l'équilibration difficile, surtout si l'oubli est renouvelé. Un contrôle de l'INR est alors nécessaire.

En cas de saignement, 23 % des patients pensent qu'il faut poursuivre le traitement sans modifier la posologie et 32 % que la posologie doit être diminuée.

Il n'était pas spécifié saignement mineur ou majeur dans le questionnaire. On ne peut interpréter ce résultat car la distinction selon la gravité du saignement est importante. Néanmoins 98 % des patients répondent qu'ils préviennent leur médecin. Ce qui permettra un contrôle de l'importance du saignement et un contrôle de l'INR.

Près de la moitié des patients (46 %) n'ont pas de copie de leur ordonnance sur eux. Seuls trois patients ont signalé avoir une attestation de mise sous AVK en poche ou un patch dans le portefeuille ou sur la voiture. C'est insuffisant.

Pouvoir informer les personnes présentes en cas d'incident est nécessaire. L'utilisation de ces patches est possible puisqu'ils sont fournis dans les livrets de la Fédération de Cardiologie.

Il serait utile de trouver sur un patient l'information de traitement par AVK tout comme on trouve son identité. Certains patients porteurs d'une pathologie chronique disposent de systèmes d'information : carte dans le portefeuille, gourmette ou médaillon portant l'information.

Tout comme lors d'un incident, il est important de pouvoir signaler en toute circonstance qu'un traitement par AVK est en cours. Dans la vie médicale des patients, surtout âgés, l'intervention d'un chirurgien, d'un dentiste, d'un infirmier, d'un pédicure ou d'un kinésithérapeute est fréquente. Le pharmacien est un des principaux interlocuteurs du patient qui peut vérifier les interactions éventuelles de molécules lorsqu'il est informé d'un traitement par AVK en cours alors qu'il délivre des médicaments au patient.

Lorsqu'il est demandé aux patients quel professionnel de santé doit être informé de ce traitement, le chirurgien tout d'abord puis le dentiste et l'infirmier ont été cochés par plus de 90 % des patients pour chacun. Mais 82 % ont coché le pharmacien et 73 % le pédicure.

Seuls 47 % ont coché les cinq, 24 % en ont coché quatre et 13 % en ont coché trois. Ces résultats sont insuffisants et source de complications éventuelles lors d'actes médicaux ou paramédicaux.

Le kinésithérapeute et le biologiste n'étaient pas inclus dans notre liste. Dans l'étude de l'AFCRP, seuls 11 % savaient qu'il faut signaler son traitement à la fois au médecin, au dentiste, au pharmacien, au biologiste et au kinésithérapeute.

Il faut cependant modérer l'impact de ces résultats car les professionnels de santé doivent également savoir poser la question au patient lors de leur prise en charge.

1 – 3 – 4 – Les comprimés sont-ils aisément sécables ?

Dans une population de patients majoritairement âgés, il est intéressant de savoir s'il est aisé de couper les comprimés. D'autant que la molécule principale utilisée en France est la fluindione dont le comprimé à dosage unique de 20 mg est sécable en quatre. Par ailleurs,

l'étude de l'AFCRP a montré qu'un tiers des patients avaient un schéma à posologie variable. Par expérience, il est facile de couper le comprimé en deux. Mais obtenir un quart de comprimé est moins aisé car la taille est moindre et la prise difficile. Ainsi 17,66 % des patients estiment que ce découpage n'est pas aisé.

1 – 3 – 5 – Score de connaissances globales des patients

Les 13 questions sélectionnées dans le questionnaire patient pour le calcul du score portent sur des questions élémentaires avec attribution de 1 point par bonne réponse et de 0 par mauvaise réponse ou absence de réponse.

Les scores varient de 15 à 100 % avec une moyenne de 66 % (48 % dans une évaluation des connaissances des patients réalisée à Hong Kong (55)). Deux tiers de bonnes réponses en moyenne est insuffisant chez des patients traités en majorité de façon chronique.

La comparaison des scores en sous-groupe permet de montrer que les résultats sont significativement moins bons dans deux cas :

- patients âgés d'au moins 65 ans. Le score était également corrélé à l'âge dans l'étude de Hong Kong (55) alors que l'âge est un facteur de risque hémorragique. La limite varie selon les auteurs mais est évaluée à 65-70 ans (15,18,38,45,48,51). Les scores d'évaluation du risque hémorragique sous AVK prennent en compte l'âge. Un patient est déjà à risque intermédiaire dès qu'il atteint 65 ans (48,56).
- patients ayant reçu uniquement des informations écrites. Les patients ayant reçu des informations orales ont de meilleurs scores. Les scores sont encore meilleurs si le patient a reçu des informations à la fois orales et écrites. Les informations orales sont peu retenues et les documents sont peu souvent lus. Pour favoriser la mémorisation des informations, un document doit servir de support et être expliqué oralement au patient qui pourra ensuite se référer au document si besoin. Cette conclusion est identique à l'étude réalisée à Londres (58).

Les scores ne varient pas significativement en fonction :

- de la durée écoulée de traitement. Le résultat est inverse dans l'étude de Hong Kong (55) pourtant certains auteurs ont montré que le risque hémorragique se majore avec la prolongation des traitements (45,46).

- du sexe. Cela confirme la conclusion d'auteurs montrant que le sexe n'est pas un facteur de risque de complications hémorragiques (38) alors que d'autres ont montré une prédominance féminine (8).
- du médecin apportant l'information initiale : médecin généraliste ou spécialiste, ou les deux à la fois.

L'attention des prescripteurs doit donc être plus particulièrement portée sur les patients de plus de 65 ans. Leur information doit être apportée à la fois par écrit et par oral.

2 – TRANSMISSION DES CONSEILS ET DES INFORMATIONS

De nombreuses informations doivent être transmises au patient et leur acquisition doit être vérifiée :

- spécialité : nom du médicament et effet, durée envisagée du traitement
- surveillance :
 - clinique : alerter le médecin si saignement inhabituel (urines rosées, ecchymose ou hématome), si fièvre, diarrhée ou vomissements, si oubli du médicament
 - biologique : INR et signification, connaître la valeur cible, prise de sang à effectuer régulièrement (non à jeun) au moins 1 fois par mois dans le même laboratoire en déterminant les dates, prendre contact avec le médecin le jour même pour adapter le traitement, noter chaque INR et posologie sur une fiche ou un carnet de surveillance, ne pas utiliser le TQ
 - si l'INR est trop haut, trop bas ou en cas de saignement, toujours contacter un médecin ou un remplaçant ou un médecin de garde dans la journée avant la prochaine prise. En cas de saignement important, ne pas prendre le traitement et appeler le SAMU au 15.
 - en cas d'oubli d'une prise, prendre la dose habituelle dans les 6 heures après l'oubli. Si le délai est dépassé, poursuivre le traitement à la dose habituelle dès le lendemain et contacter un médecin pour déterminer si la mesure de l'INR est nécessaire
- prise du médicament :
 - chaque jour à la même heure, de préférence le soir
 - respecter la prescription médicale (ne pas stopper ou modifier le traitement sans avis médical)

- informer tout professionnel de santé : médecin, infirmier, chirurgien, dentiste, pharmacien, pédicure, chirurgien, dermatologue, rhumatologue, médecin du travail, kinésithérapeute, biologiste
- à ne pas faire :
 - injection intramusculaire, infiltration, soins de pédicure, extraction dentaire
 - automédication, prise d'aspirine, d'anti-inflammatoire, d'antibiotique, de miconazole
 - excès d'alcool, sport violent, travaux avec risque de chute ou de coupure
 - être à court de médicament
- porter une carte ou une ordonnance sur soi signalant la prise d'AVK
- avoir une alimentation équilibrée : sans excès de choux (toutes sortes), épinards, laitue, tomate, foie
- contraception obligatoire pour toute femme en âge de procréer ou signaler toute grossesse

2 – 1 – Transmission au médecin généraliste

Les INR cibles sont maintenant connus et simplifiés selon les indications puisque la majorité des indications ont un INR cible entre 2 et 3. Seules quelques valves cardiaques nécessitent un INR cible de 3,5 à 4,5.

Néanmoins certains patients ont des pathologies surajoutées qui favorisent le risque thrombotique ou le risque hémorragique. Beaucoup d'INR cibles sont alors adaptés à chaque patient. Par exemple, un INR pour un patient à risque hémorragique parce que l'équilibration est difficile ou parce qu'il existe une lésion quelconque susceptible de saigner devra se maintenir plus proche de 2 que de 3.

Ce sont ces conseils dont les médecins généralistes ont besoin. L'avis argumenté du spécialiste doit être transmis. Or on observe que la moitié des médecins de l'étude (49 %) ne se voient transmettre « jamais » ou « rarement » la valeur d'INR cible lorsqu'ils ne sont pas à l'origine de la prescription du traitement.

La durée envisagée du traitement est également peu transmise au médecin généraliste. 37 % ne se voient transmettre « jamais » ou « rarement » cette durée. Seuls 8 % ont répondu « toujours » la recevoir.

2 – 2 – Transmission du médecin généraliste au patient

Le prescription d'un traitement par AVK, donc la transmission des informations nécessaires au patient, est souvent à l'initiative des médecins généralistes. D'ailleurs 89 % des médecins interrogés ont déjà été prescripteur initial d'un traitement par AVK.

Le médecin généraliste est le premier interlocuteur du patient que ce soit à la prescription initiale ou après hospitalisation lorsqu'il voit son patient. La relation que le patient et le médecin développent est la base du suivi médical en médecine générale. Le médecin partage ses informations et ses connaissances dans l'intérêt du patient. Il lui appartient de gérer le traitement et de faire participer le patient selon ses capacités ou celles de son entourage.

Notre étude montre que les médecins généralistes transmettent plutôt des informations orales au patient.

Quatre-vingt cinq pour cent répondent transmettre « toujours » des informations orales au patient. Les autres ont répondu « souvent ». Aucun n'a répondu rarement ou jamais.

En ce qui concerne les informations écrites, peu de médecins en transmettent. 32 % disent transmettre « toujours » ou « souvent » des documents écrits.

Les informations transmises rapportées dans les réponses libres des médecins sont variées. Elles concernent l'agenda des INR avec posologie, un carnet de suivi souvent fait par le patient ou le médecin, les aliments et médicaments à éviter, les risques de surdosage, les coordonnées du médecin.

Mais chaque médecin a apporté une réponse différente. Si les informations sont surtout transmises oralement, des oublis sont toujours possibles. Un support écrit est nécessaire afin de guider le médecin dans sa démarche d'éducation thérapeutique afin d'être systématique et de permettre au patient de conserver un document de référence auquel se rapporter en cas de problème.

Il semblerait que les médecins disposent peu de carnets de suivi d'INR préimprimés. Ces documents sont accessibles auprès de la Fédération de Cardiologie et de certains laboratoires. Mais plus de la moitié des médecins (55 %) n'utilise pas de carnet de suivi.

Par ailleurs l'éducation thérapeutique des patients nécessite du temps car le patient n'a pas la formation médicale du médecin et le médecin doit s'adapter à chaque patient. Les

informations doivent être répétées donc les moments consacrés à l'éducation doivent être nombreux. Soixante-seize pour cent des médecins estiment que plusieurs consultations courantes sont nécessaires pour éduquer leurs patients. Seuls 10 % y consacrent une consultation spécifique. Quatorze pour cent ont répondu que seules quelques minutes au cours d'une consultation courante est suffisante, chose difficile à envisager.

Le manque de temps est une barrière à la prise en charge éducative des patients. Le médecin doit gérer son temps afin d'y intégrer l'éducation des patients, ce qui n'est pas chose aisée dans un contexte de pénurie de médecins. Ce temps consacré au patient n'est pas reconnu dans la nomenclature des actes. Malgré tout, 81 % des généralistes estiment avoir le temps d'éduquer/former leurs patients.

2 – 3 – L'avis des patients

Quatre-vingt onze pour cent des patients disent avoir reçu des conseils à la prescription initiale du traitement. On peut penser que les équipes soignantes s'investissent donc dans la transmission des informations au patient. Mais on remarque que les conseils ne sont pas standardisés dans leur forme : 63 % des patients ont reçu des conseils sous forme orale uniquement, 3 % ont reçu uniquement des conseils écrits. Seuls 34 % ont reçu les deux formes de conseils. Et l'on observe que le score de connaissance de ce dernier groupe est bien meilleur que les deux autres.

Les informations orales seules ne restent pas. Elles sont souvent transmises lors d'une visite à l'hôpital, dans la chambre ou dans le couloir avant le départ. Le patient n'ose parfois pas poser de questions au médecin de peur de le « déranger ». Les personnes âgées qui nécessitent ces traitements appartiennent à une génération de patients qui subissent plus qu'ils ne participent à la gestion de leur traitement. Combien ne savent pas pour quelle pathologie ils prennent tel médicament, quel est simplement le nom du médicament ?

Il est nécessaire et utile de transmettre des informations aux patients mais ces conseils doivent être utilisables, compréhensibles et écrits car le patient doit pouvoir y revenir en cas de doute. Les informations écrites doivent être expliquées au patient donc les documents écrits doivent être associés aux explications orales. Les termes médicaux peuvent échapper au patient, certains patients ne savent pas lire et le cachent. Le médecin doit pouvoir détecter les capacités de compréhension du patient et faire appel à l'entourage si besoin. L'acquisition des informations doit être vérifiée.

Qui doit transmettre ces informations ? L'étude révèle qu'environ la moitié des patients ont reçu des conseils de la part de plusieurs médecins : spécialiste et généraliste pour 53 % des patients. Mais on observe également que 36 % des patients n'ont reçu que des conseils de la part de leur généraliste. Est-ce parce que celui-ci était le prescripteur initial du traitement ou parce que le médecin prescripteur n'a pas transmis de conseils, alors transmis par le médecin généraliste ?

Enfin il n'existe pas de temps défini pour l'éducation d'un patient sous AVK. Cela varie selon la disponibilité du médecin et du patient, selon les capacités de transmission du médecin et les capacités de compréhension du patient. Quatre-vingt-cinq pour cent des patients interrogés estiment que le temps qui leur a été consacré était suffisant. Mais les critères de satisfaction sont variables : qualité de l'accueil, de l'écoute, des informations transmises. Quels étaient réellement les besoins et les attentes du patient à ces moments-là ?

3 – INTERET DES SAC DANS LA GESTION DU TRAITEMENT

3 – 1 - Autonomie des patients

Lorsque l'INR ne correspond pas aux valeurs attendues, seuls 16 % des patients adaptent les doses eux-mêmes. D'ailleurs peu de patients (27 %) souhaitent également apprendre à équilibrer le traitement eux-mêmes. Peu de patients également (37 %) souhaitent disposer d'un lecteur d'INR capillaire.

Or dans les pays utilisant des « lecteurs capillaires d'INR », il a été démontré que l'équilibration du traitement est satisfaisante. Le patient participe au suivi de son traitement et s'investit dans l'adaptation des posologies. En associant le lecteur et les séances d'éducation, l'équilibration des INR est meilleure.

Les médecins de notre étude estiment en moyenne que 31 % des patients pourraient être autonomes dans la gestion de leur traitement. Ce résultat est proche de celui proposé par J.M. Hasenkam (39) qui estime qu'environ 30 % des patients seraient capables de s'autogérer.

Mais en France cette prise en charge n'est pas envisageable car seules les analyses sanguines effectuées par un biologiste sont remboursables malgré la démonstration des bénéfices apportés aux patients (11,35,41,42).

3 – 2 – Intérêt des SAC

Plusieurs arguments peuvent être opposés à l'activité des SAC :

- Les médecins généralistes peuvent avoir la sensation d'être écartés du suivi du patient alors que leur accord est nécessaire et que l'INR leur est transmis pour qu'ils continuent à prescrire la molécule et suivre leur patient.
- Les patients éloignés des SAC pourraient ne pas en bénéficier mais les outils actuels comme l'informatique, le téléphone ou le fax sont utilisés par les SAC et les médecins. Les infirmiers ou les médecins généralistes peuvent effectuer les prélèvements et les transmettre au laboratoire local dans la mesure où il a accepté les conditions de réalisation des INR en intégrant le réseau de laboratoires associant leur activité à celle du SAC.
- Les patients peuvent tout à fait décider que tout le suivi d'un traitement par AVK soit effectué par leur médecin généraliste. Les informations apportées peuvent être satisfaisantes pour le patient et le médecin. Mais les échanges d'informations nouvelles sont nécessaires au progrès des connaissances médicales. Les médecins ont parfois peu de temps à consacrer aux enseignements et/ou à la transmission des informations auprès des patients lors des consultations. Ces informations peuvent être apportées par un service spécialisé à la fois au patient et à son médecin.
- L'utilisation des AVK est peut-être compromise en raison du développement de nouvelles molécules comme le ximélagatran, inhibiteur direct de la thrombine, qui peut être administré par voie orale et qui ne nécessiterait aucune surveillance biologique ni modification de posologies et ne présenterait aucune interaction alimentaire ou médicamenteuse. Mais beaucoup d'études sont encore nécessaires.
- D. Mukhopadhyay (32) montre que des groupes de 50 patients suivis en SAC et 50 suivis en pratique générale n'ont pas de différence significative dans les résultats d'INR équilibrés ou non et que le généraliste qui le souhaite peut suivre et équilibrer un patient s'il le souhaite. Mais le nombre de patients de cette étude est insuffisant pour conclure.

L'incidence des complications hémorragiques est moindre chez des patients suivis dans une structure spécialisée par rapport à une population sans suivi spécialisé (22,45,46). De plus le suivi dans un SAC permet de prescrire un AVK chez des patients très âgés sans augmenter le risque hémorragique (53).

L'étude ISCOAT (38) met en évidence le rôle bénéfique de l'éducation du patient et du suivi effectué dans des centres spécialisés. Les médecins praticiens des centres spécialisés apportent une information plus appropriée que les praticiens n'y participant pas (24). Même les conseils téléphoniques auprès de centres spécialisés satisfont les patients et leur médecin généraliste (34).

La proposition d'intégrer le suivi des patients dans l'activité des SAC n'est acceptée qu'en partie par les médecins. Vingt pour cent estiment que l'activité des SAC concerne tous les patients, 74 % que cela concerne certains patients seulement.

En fait les attentes de 69 % des médecins vis à vis des SAC concernent surtout la prise en charge des patients pour lesquels l'équilibration de l'INR est difficile ou le comportement vis à vis du traitement anticoagulant est inadapté. Par ailleurs, 42 % souhaitent que les SAC apportent des informations aux médecins généralistes.

Onze pour cent sont tout de même prêts à confier toute l'éducation du patient à un SAC.

Beaucoup de patients ne veulent pas apprendre à gérer le traitement mais peut-être faut-il les initier pour les intéresser. L'effet anticoagulant du traitement est connu de 86 % des patients (45 % dans l'étude de Hong Kong (55)). Ce chiffre est élevé mais on peut attendre d'un patient qu'il sache pour quelle raison il prend un médicament surtout s'il le prend de façon prolongée. On constate fréquemment en pratique que des patients ne connaissent pas l'indication de leurs médicaments. Alors que l'observance peut être améliorée si le patient comprend l'intérêt de chaque médicament prescrit.

Comprendre l'intérêt d'un traitement et répéter les informations nécessaires au patient, surtout lors d'un traitement chronique, permet d'améliorer l'observance et de diminuer la survenue de complications. La transmission de ces informations doit être systématique, répétée, vérifiée et faire l'objet d'une traçabilité. L'équipe qui a réalisé l'étude de Londres (58) a d'ailleurs mis en place cette traçabilité par l'intermédiaire d'une fiche comprenant 14 items regroupant les informations nécessaires à transmettre au patient. Cette fiche est utilisée pour chaque patient, sert de guide au discours du médecin lui transmettant les informations et

confirme cette transmission car le médecin doit cocher une case pour chaque item abordé avec le patient. Puis il signe et date cette fiche.

La création des SAC est un atout véritable pour le suivi d'un traitement par AVK, pour le médecin généraliste dont le rôle de proximité et de suivi du patient est préservé, et pour le patient traité grâce à une éducation thérapeutique qui se révèle nécessaire au vu des résultats de différentes études dont celle faisant l'objet de cette thèse.



- V -

CONCLUSION

D'après notre étude, réalisée sur un échantillon de 458 patients lorrains traités par AVK, le niveau de connaissance de ces patients à propos de leur traitement anticoagulant est insuffisant, notamment après 65 ans. Il apparaît évident que la transmission insuffisante des informations, entre les différents médecins qui interviennent dans le suivi du traitement anticoagulant et entre ces médecins et le patient, est une des explications.

D'après A. Girard (44), à propos des pathologies chroniques, la gestion du traitement dépend autant du patient que du médecin, un traitement chronique doit toujours être surveillé, le patient doit être sensibilisé, informé et éduqué de façon répétée. Le dialogue doit s'instaurer entre le médecin et le patient afin de pouvoir exprimer les difficultés ressenties par chacun.

Les informations à apporter au patient sont nombreuses, doivent être documentées et leur acquisition doit être vérifiée à plusieurs reprises afin d'améliorer la compliance au traitement et de prévenir la survenue de complications. L'activité thérapeutique des médecins ne se résume pas à des prescriptions médicamenteuses. La transmission de conseils fait partie de la prise en charge de tout patient, surtout lors de traitements prolongés exposant le patient à des complications. L'éducation thérapeutique d'un patient a pour but d'aider ce dernier à reconnaître les situations à risque afin d'être le plus autonome possible et de limiter le non-respect des posologies ou de la surveillance parce que le patient n'en comprend pas l'intérêt ou n' imagine pas que le médecin puisse être autre chose que le détenteur d'une connaissance qui ne se partage pas alors que l'inverse est envisageable. Mais le temps consacré à l'éducation du patient n'est pas une activité reconnue dans la nomenclature des actes. Donc il est souvent fait appel à la bonne volonté du médecin. Le patient doit se sentir soutenu lors de son autonomisation afin de poursuivre l'effort consenti sous peine d'observer des patients insatisfaits, des prises médicamenteuses anarchiques et une surveillance aléatoire.

Le développement de services spécialisés dans la gestion des traitements anticoagulants a prouvé son efficacité. Le gain de temps pour les médecins généralistes est précieux notamment pour la gestion ponctuelle des INR. Ces services d'anticoagulation peuvent être un outil supplémentaire au service des patients et des médecins généralistes.

Mais il est également nécessaire de systématiser la transmission initiale de l'information au patient et la remise d'un carnet de surveillance de l'INR, d'obtenir que soit transmis systématiquement l'INR cible et la durée de traitement dans chaque courrier d'hospitalisation, d'organiser des enseignements post-universitaires portant sur les AVK.



- VI -

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Les cliniques d'anticoagulants. Impact médico-économique et aspects techniques.
La Revue du Praticien Médecine Générale Numéro spécial, 2001
- (2) ANSELL J.E.
Oral anticoagulant therapy – 50 years later.
Archives of Internal Medicine, 1993, 153, pp 586-596
- (3) DROUET L., FIESSINGER J.N., BONEU B., DECOUSUS H.
Mobilisation pour les antivitamines K.
Sang Thrombose Vaisseaux, 2000, 12, 6, pp 347-349
- (4) DEMIRKAN K., STEPHENS M.A., NEWMAN K.P., SELF T.H.
Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states.
Southern Medical Journal, 2000, 93, 5, pp 448-454
- (5) JOURNEES DE BIOLOGIE (13 : 2000 : Marseille)
Les cliniques d'anticoagulants.
<http://www.biotribune.com>
Accès le 15/08/01
- (6) LAURENT M., GUILLO P., ABANG-MENIE B., BAISSET J.M., EDAN G.,
ALMANGE C.
Risque hémorragique sous antivitamines K : importance de la surveillance et de l'information
du patient.
Presse Médicale, 1995, 24, 34, p 1621
- (7) PINEDE L., NINET J.
Traitement curatif et prévention secondaire par les antivitamines K.
In : Embolie pulmonaire. Stratégies actuelles de prise en charge.
Paris : Frison-Roche, 1998.- pp 125-138
- (8) BENTOLILA S., RADENNE S., HORELLOU M.H., CONARD J., SAMAMA M.M.
Complications hémorragiques des traitements antivitamine K.
Journal des Maladies Vasculaires, 1995, 20, pp 95-101
- (9) POLLER L., SHIACH C.R., MAC CALLUM P.K., JOHANSEN A.M.,
MUNSTER A.M., MAGALHAES A., JESPERSEN J.
Multicenter randomised study of computerised anticoagulant dosage.
Lancet, 1998, 352, pp 1505-1509
- (10) CHATAP G., CHAIBI P., GIRAUD K., SADJI F., VINCENT J.P.
Anticoagulation orale du sujet âgé. Etablissement et validation d'une grille d'adaptation
posologique de la warfarine.
Presse Médicale, 2001, 30, 10, pp 475-480
- (11) LANCASTER T.R., SINGER D.E., SHEEHAN M.A.
The impact of long-term warfarin therapy on quality of life: evidence from a randomised trial.
Archives of Internal Medicine, 1991, 151, pp 1944-1949



(12) Anticoagulants oraux.

In : Interactions médicamenteuses

Editions du Vidal, 2002, p 40

(13) Les AVK en pratique quotidienne.

CD-Rom édité par Procter & Gamble, 2001

(14) MOTTIER D.

Les antivitamines K.

Presse Médicale, 2001, 30, pp 324-332

(15) VAN DEN MEER F.J.M., ROSENDAAL F.R., VANDENBROUCKE J.P., BRIET E.

Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors.

Archives of Internal Medicine, 1993, 153, pp 1557-1562

(16) HAIAT R., LEROY G.

Vingt ans de grands essais cliniques en cardiovasculaire.

CD-Rom édité par Frison-Roche, 2001

(17) STEG P.G., MICHEL P.L., HELFT G., MAILLARD L., GUIZE L., FERRARI E., BARRILLON A.

Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral.

Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux, 1997, 90, 9, pp 1289-1305

(18) STEFFENSEN F.H., KRISTENSEN K., EJLERSEN E., DAHLERUP J.F., SORENSEN H.T.

Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a danish population-based cohort.

Journal of Internal Medicine, 1997, 242, pp 497-503

(19) CHICHE G.J.

Antivitamines K et paracétamol, une indésirable synergie.

Presse Médicale, 2001, 30, p 976

(20) ELALAMY I., TILLEMENT J.P., SAMAMA M.M.

Caractéristiques pharmacologiques des antivitamines K.

Société d'Enseignement Médical des Hôpitaux de Paris, 1995, 71, 13-14, pp 401-408

(21) SCHVED J.F., DE MOERLOOSE P., JUDE B., TOULON P.

Utilisation des anti-vitamines K en pratique médicale courante.

Sang Thrombose Vaisseaux, 2000, 12, pp 26-39

(22) HIRSH J., DALEN J.E., ANDERSON D.R., POLLER L., BUSSEY H., ANSELL J., DEYKIN D., BRANDT J.T.

Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.

Chest, 1998, 114, supplément 5, pp 445s-469s

- (23) PERRET-GUILLAUME C.
Prise en charge de la maladie thromboembolique chez les sujets âgés.
Annales Médicales de Lorraine, 2000, 2, pp 94-97
- (24) Fédération Italienne des Cliniques d'Anticoagulants (traduction française par BONEU B. et SCHVED J.F.)
Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale (1^{ère} et 2^{ème} parties)
Sang Thrombose Vaisseaux, 1998, 10, pp 291-313 et pp 360-373
- (25) WELLS P.S., HOLBROOK A.M., CROWTHER N.R., HIRSH J.
Interactions of warfarin with drugs and food.
Annals of Internal Medicine, 1994, 121, pp 676-683
- (26) GAGE B.F., FIHN S.D., WHITE R.H.
Management and dosing of warfarin therapy.
American Journal of Medicine, 2000, 109, pp 481-488
- (27) VAN DEN BESSELAAR A.M.P.H., VAN DER MEER F.J.M.,
GERRITS-DRABBE C.W.
Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in the Netherlands.
American Journal of Clinical Pathology, 1988, 90, pp 685-690
- (28) BAGLIN T.P., ROSE P.E.
Guidelines on oral anticoagulation. Third Edition.
British Journal of Haematology, 1998, 101, pp 374-387
- (29) MARTIN P., CEZARD O., PENIN F., PAILLE F.
Fibrillation auriculaire et risque d'accident vasculaire cérébral chez la personne âgée. Intérêt des antivitamines K. A propos de deux observations cliniques.
Annales Médicales de Lorraine, 2000, 2, pp 87-93
- (30) BREMBILLA-PERROT B.
Fibrillation auriculaire : quand prescrire les AVK ?
Revue du Praticien Médecine Générale, 2002, 16, 572, pp 633-636
- (31) BEYTH R.J.
Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy.
Clinics in Geriatric Medicine, 2001, 17, 1, pp 49-56
- (32) MUKHOPADHYAY D.
Audit of anticoagulation control: a comparison between the performance of a hospital anticoagulation clinic and the general practice.
Clinical Medicine, 2002, 2, 2, p 169
- (33) D'ARBONNEAU-ROLLAND V.
Accidents hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K chez la personne âgée : à propos de 86 cas.- 96p
Th : Méd. : Nancy I : 2002 ; 50

- (34) WATERMAN A.D., BANET G., MILLIGAN P.E., FRAZIER A., VERZINO E., WALTON B., GAGE B.F.
Patient and physician satisfaction with a telephone-based anticoagulation service.
Journal of General Internal Medicine, 2001, 16, pp 460-463
- (35) PISO B., JIMENZ-BOJ E., KRINNINGER B., WATZKE H.H.
The quality of oral anticoagulation before, during and after a period of patient self-management.
Thrombosis Research, 2002, 106, pp 101-104
- (36) HAVRDA D.E., HAWK T.L., MARVIN C.M.
Accuracy and precision of the Coaguchek S versus laboratory INRs in a clinic.
The Annals of Pharmacotherapy, 2002, 36, pp 769-775
- (37) LANDEFELD C.S., BEYTH R.J.
Anticoagulant-related bleeding : clinical epidemiology, prediction, and prevention.
The American Journal of Medicine, 1993, 95, pp 315-328
- (38) PALARETI G., LEALI N., COCCHERI S., POGGI M., MANOTTI C., D'ANGELO A., PENGIO V., ERBA N., MOIA M., CIAVARELLA N., DEVOTO G., BERRETTINI M., MUSOLESI S. - Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy
Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study.
Lancet, 1996, 348, pp 423-428
- (39) HASENKAM J.M., KIMOSE H.H., KNUDSEN L., GRONNESBY H., HALBORG J., CHRISTENSEN T.D., ATTERMANN J., PILEGAARD H.K.
Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1997, 11, pp 935-942
- (40) ANSELL J., PATEL N., OSTROVSKY D., NOZZOLILLO E., PETERSON A.M., FISH L.
Long-term patient self-management of oral anticoagulation.
Archives of Internal Medicine, 1995, 155, pp 2185-2189
- (41) CROMHEECKE M.E., LEVI M., COLLY L.P., DE MOL B.J.M., PRINS M.H., HUTTEN B.A., MAK R., KEYZERS K.C.J., BULLER H.R.
Oral anticoagulation self-management by a specialist anticoagulation clinic : a randomised cross-over comparison.
Lancet, 2000, 356, pp 97-102
- (42) SAWICKI P.T.
A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. A randomized controlled trial. Working group for the study of patient self-management of oral anticoagulation.
Journal of the American Medical Association, 1999, 281, 2, pp 145-150

- (43) ARNSTEN J.H., GELFAND J.M., SINGER D.E.
Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study.
American Journal of Medicine, 1997, 103, pp 11-17
- (44) GIRARD A., MAISONNAVE M., ASSAL J.P.
Difficultés du patient dans le suivi de son traitement.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Encyclopédie pratique de médecine, 1-0035, 1998, pp 1-6
- (45) LANDEFELD C.S., GOLDMAN L.
Major bleeding in outpatients treated with warfarin : incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy.
American Journal of Medicine, 1989, 87, pp 144-152
- (46) FIHN S.D., MAC DONELL M., MARTIN D., HENIKOFF J., VERMES D., KENT D., WHITE R.
Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study.
Annals of Internal Medicine, 1993, 118, pp 511-520
- (47) MAC MAHAN D.A.
Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin.
Journal of General Internal Medicine, 1998, 13, pp 311-316
- (48) BEYTH R.J., QUINN L.M., LANDEFELD C.S.
Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin.
American Journal of Medicine, 1998, 105, pp 91-99
- (49) LACROIX P.
Conditions de survenue des accidents hémorragiques intracrâniens des AVK.
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux, 1994, 87, pp 1715-1719
- (50) MATHIESEN T., BENEDIKTSDDOTTIR K., JOHNSON H., LINDQVIST M., VON HOLST H.
Intracranial traumatic and non-traumatic haemorrhagic complications of warfarin treatment.
Acta Neurologica Scandinavica, 1995, 91, pp 208-214
- (51) PALARETI G.
Oral anticoagulation treatment in the elderly.
Archives of Internal Medicine, 2000, 160, pp 470-478
- (52) BEYTH R.J., QUINN L., LANDEFELD C.S.
A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial.
Annals of Internal Medicine, 2000, 133, pp 687-95
- (53) FIHN S.D., CALLAHAN C.M., MARTIN D.C., MAC DONELL M.B., HENIKOFF J.G., WHITE R.H. - for the National consortium of anticoagulation clinics.
The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin.
Annals of Internal Medicine, 1996, 124, 11, pp 970-979

- (54) Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles, Hôpitaux de Brabois
Conduite pratique en cas de surdosage biologique et/ou complications hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K (AVK).
Validé par le CMDMS le 18/11/02. Informations en CME le 16/12/02.
- (55) TANG E.O.Y.L., LAI C.S.M., LEE K.K.C., WONG R.S.M., CHENG G., CHAN T.Y.K.
Relationship between patient's warfarin knowledge and anticoagulation control.
The Annals of Pharmacotherapy, 2003, 37, pp 34-39
- (56) DEBRAY M., PAUTAS E., COUTURIER P., FRANCO A., SIGURET V.
Anticoagulation orale en pratique gériatrique.
Revue de Médecine Interne, 2003, 24, pp 107-117
- (57) LEVESQUE H., BORG J.Y.
Les centres de suivi et de conseil des traitements anticoagulants : un outil pour diminuer le nombre de complications hémorragiques des antivitamines K.
Revue de Médecine Interne, 2003, 24, pp 75-77
- (58) TAYLOR F.C., RAMSAY M.E., TAN G., GABBAY J., COHEN H.
Evaluation of patients' knowledge about anticoagulant treatment.
Quality in Health Care, 1994, 3, pp 79-85
- (59) SHULMAN S., RHEDIN A.S., LINDMARKER P., CARLSSON A., LARFARS G., NICOL P., LOOGNA E., SVENSSON E., LJUNGBERG B., WALTER H.
A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. DURATION of AntiCoagulation trial study group.
New England Journal of Medicine, 1995, 332, pp 1661-1665
- (60) SCHULMAN S., GRANQVIST S., HOLMSTROM M., CARLSSON A., LINDMARKER P., NICOL P., EKLUND S.G., NORDLANDER S., LARFARS G., LEIJDB., LINDER O., LOOGNA E.
The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The DURATION of AntiCoagulation trial study group.
New England Journal of Medicine, 1997, 336, pp 393-398
- (61) PETERSEN P., BOYSEN G., GODTFREDSEN J., ANDERSEN B.
Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study.
Lancet, 1989, 1, pp 175-179
- (62) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results.
Circulation, 1991, 84, pp 527-539
- (63) CONNOLLY S.J., LAUPACIS A., GENT M., ROBERTS R.S., CAIRNS J.A., JOYNER C.
Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation study.
Journal of the American College of Cardiology, 1991, 83, pp 349-355

- (64) EZEKOWITZ M.D., BRIDGERS S.L., JAMES K.E.
Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators.
New England Journal of Medicine, 1992, 327,20, pp 1406-1412
- (65) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators
The effect of low dose warfarine on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation.
New England Journal of Medicine, 1990, 323, pp 1505-1511
- (66) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators
Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study.
Lancet, 1994, 343, pp 687-691
- (67) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators
Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarine plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial.
Lancet, 1996, 348, pp 633-638
- (68) PETITTI D., STROM B., MELMEON K.
Duration of warfarine anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage.
American Journal of Medicine, 1986, 81, pp 255-259
- (69) GITTER M., JAEGER T., PETTERSON T., GERSH B., SILVERSTEIN M.
Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy : a population-based study in Rochester, Minnesota.
Mayo Clinic Proceedings, 1995, 70, pp 725-733



VU

NANCY, le **20 octobre 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **F. PAILLE**

NANCY, **05 novembre 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **10 novembre 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**