

Gestion de l'INR et des antivitamines K par les médecins généralistes de Normandie

INR and vitamin K antagonists management by the primary care physicians in Normandy

Loïc Druilhe

Xavier Humbert

Département de médecine générale,
Université de Caen Normandie, Caen,
France

Résumé. L'objectif de notre étude était de réaliser un état des lieux sur la connaissance et la gestion des AVK par les médecins généralistes (MG) de Normandie et d'évaluer leur ressenti sur l'utilisation des AOD par l'envoi d'un questionnaire ; 471 MG parmi les 1 951 sollicités ont répondu. Quand l'INR était stable chez un patient en fibrillation auriculaire, les MG participants le redosaient à 4 semaines, modifiaient la posologie de la fluindione pour un INR inférieur à 1,9 ou supérieur à 3,2. Le risque d'AVC était surestimé à 6,2 % par an sous fluindione et à 31,5 % par an sans anticoagulation. Le TTR moyen était surévalué à 84 %. Quand l'INR était surdosé à 4,4, l'estimation d'une hémorragie cérébrale grave était surestimée à 12,4 % ; 80,26 % des MG effectuaient un saut de prise et 11,25 % un INR de contrôle à 24 heures, le protocole de la Haute autorité de santé était peu suivi. Après une diminution de l'INR à 3,6 les MG diminuaient la dose de 14,62 %. Parmi les MG, 70 % ont répondu utiliser uniquement leur expérience pour la gestion des AVK. La fluindione était l'AVK le plus utilisé par 52,7 % d'entre eux, alors que 24,42 % l'estimaient le plus efficace. La majorité des MG pensaient que les AOD étaient au moins aussi efficaces que les AVK (85,99 %), sans être responsables de plus d'évènements hémorragiques (77,92 %), et amélioraient la qualité de vie des patients par rapport aux AVK (88,54 %). Bien que les prescriptions d'AOD augmentent, l'amélioration de la gestion des AVK doit rester une préoccupation importante des MG.

Mots clés : AVK, INR, AOD, médecins généralistes, évaluation, recommandations

Abstract. The main objective of our study was to carry out a statement of the knowledge and the management of the VKA by the General Practitioners (GPs) of Normandy and to evaluate their experience of the use of DOA with a questionnaire; 471 of the 1951 GPs requested responded. When the INR was stable in a patient affected with atrial fibrillation, the GPs participating dosed it again 4 weeks later, modified the dosage when the INR was below 1.9 or upper 3.2. The risk of stroke was overestimated to 6.2% per year with fluindione and to 31.5% without curative anticoagulation. The mean TTR was overstated to 84%. When the INR was at 4.4, the risk of serious cerebral bleeding was overestimated at 12.4%. 80.26% of the GPs skipped the next dose and 11.25% controlled the INR the day after. So, few GPs used the HAS protocol. After the INR decreased to 3.6, the GPs diminished the dose of 14.62%. 70% of the GPs, responded using only their experience for AVK management. Fluindione was the most to use VKA by 52.7% of them although 24.42% thought it was the most effective. The majority of GPs thought the DOA were a least as effective than the VKA, without being responsible of more bleeding (77.92%) and improved

Article reçu le 29 mai 2019,
accepté le 10 mai 2020

Correspondance : L. Druilhe
<druilheloic@orange.fr>

the quality of life of the patients (88.54%). Although the DOA's prescriptions increase, the improvement of the VKA management have to stay a concern for the GPs.

Key words: VKA, INR, DOA, general practitioner, statement, guidelines

Les antivitamines K (AVK) font partie des médicaments les plus prescrits en France. En 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) estime le nombre de patients sous anticoagulants oraux à 1,49 million, dont 78 % sous AVK [1]. Leur efficacité est contrebalancée par le nombre élevé d'évènements iatrogènes qu'ils provoquent et leurs marges étroites d'utilisation.

Leur suivi est essentiellement réalisé par les médecins généralistes (MG), dont l'une des difficultés consiste à repérer la significativité d'une déviation de l'INR (*International normalized ratio*) vers un surdosage ou un sous-dosage afin d'adapter la posologie ; ou bien à tolérer un INR qui n'est pas dans la valeur cible mais associé à un risque hémorragique faible afin de ne pas réaliser sans cesse des modifications de dose pour des fluctuations mineures d'INR.

Les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) et du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) existent en cas d'INR supérieur à 4 [2]. Cependant, elles ne précisent pas comment adapter les doses quand l'INR est en dehors de la zone thérapeutique mais inférieur à 4 ; très peu d'outils existent pour aider les MG dans la gestion de ce traitement.

Depuis 2009, l'utilisation des AVK est en diminution suite à l'introduction des anticoagulants oraux directs (AOD). D'après le rapport de l'ANSM, en 2009, les AVK représentent 100 % des ventes des anticoagulants oraux, alors qu'en 2013 ils ne représentaient plus que 70,7 % des ventes [1].

Dans ce contexte, les MG font face à deux difficultés dans leur pratique quotidienne : la gestion des AVK, dont le suivi biologique par l'INR et l'adaptation des posologies ne sont absolument pas codifiés ; et l'arrivée sur le marché des AOD, souvent initiés par des médecins spécialistes, mais dont les prescriptions de suivi incombent aux MG, bien que leurs connaissances de ces médicaments soient limitées et qu'ils ne soient pas formés à les utiliser.

L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux sur la connaissance et la gestion des AVK par les MG en Normandie. L'objectif secondaire était d'évaluer leur ressenti sur l'utilisation des AOD, dont les prescriptions sont en constante augmentation.

Matériels et méthodes

L'objectif principal de cette étude était de réaliser un état des lieux sur la connaissance et la gestion des AVK par les MG en Normandie. L'objectif secondaire était d'évaluer leur ressenti sur l'utilisation des AOD, dont les prescriptions sont en constante augmentation.

Il s'agissait d'une étude observationnelle, transversale, concernant 1 951 MG de la région de Normandie répertoriés par l'Union régionale des médecins libéraux (URML) de Normandie le 1^{er} janvier 2018.

Nous nous sommes inspirés de l'étude « Hétérogénéité du maniement des antivitamines K et de l'INR : l'exemple du Quercy-Rouergue » par Joseph Watine *et al.* [3]. Nous avons souhaité réaliser une étude à plus grande échelle, au niveau régional, en envoyant un questionnaire reprenant les mêmes thématiques. Nous avons inclus une partie sur les AOD, étant donné leurs utilisations croissantes ainsi que les nouvelles recommandations les concernant.

Nous avons donc envoyé à chaque MG un questionnaire (*annexe 1*) composé de quatre parties : une première vignette clinique présentant un patient sous AVK dont l'INR était stable, une seconde vignette clinique présentant un patient sous AVK dont l'INR était instable et une troisième partie concernant des questions générales sur les AVK et les AOD. La dernière partie s'intéressait aux caractéristiques des MG participants : département d'exercice, âge, sexe et présence ou non d'une activité universitaire associée.

Ont été envoyés 1 240 questionnaires le 1^{er} février 2018 et 711 le 1^{er} mai 2018 par courrier postal associé à une lettre de présentation de l'étude (*annexe 2*) et une enveloppe pré-timbrée avec l'adresse de retour pré-imprimée. Les noms, prénoms et adresses professionnelles des MG nous ont été fournies par l'URML de Normandie en janvier 2018.

Le critère de jugement principal correspondait à la gestion de l'INR et à l'adaptation de la posologie des AVK. Les critères de jugement secondaires étaient multiples. Ils incluaient la connaissance des MG sur l'efficacité et les risques des AVK, des AOD, et sur leur ressenti vis-à-vis de la qualité de vie des patients sous anticoagulants.

La population étudiée correspondait aux MG libéraux répertoriés par l'URML de Normandie le 1^{er} janvier 2018. Elle comprenait les MG exerçant dans les cinq départements de la Normandie (Calvados, Manche, Orne, Seine-Maritime

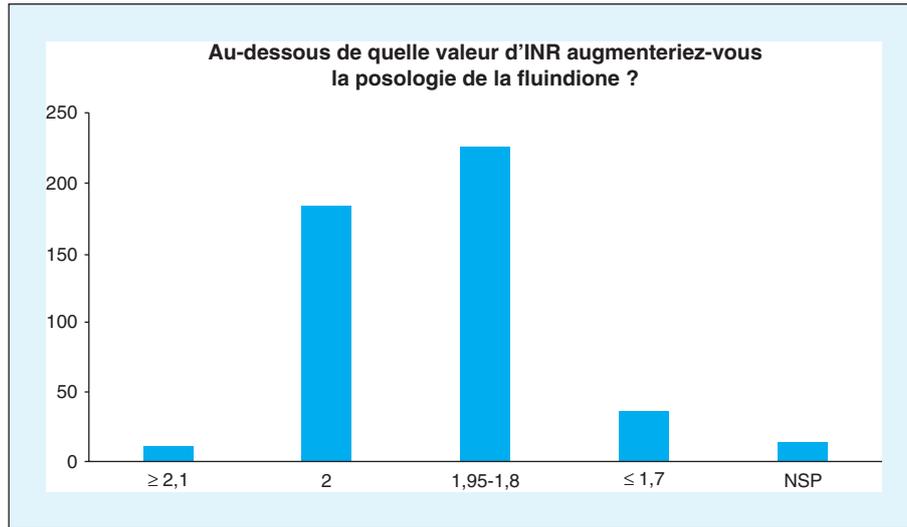


Figure 1. Réponses à la 2^e question (première vignette).

et Eure). Étaient exclus les MG non répertoriés auprès de l'URML Normandie le 1^{er} janvier 2018, les MG remplaçants, n'ayant pas une activité libérale ou travaillant uniquement en milieu hospitalier, les internes effectuant des remplacements de médecine générale et les médecins exerçant d'autres spécialités que la médecine générale. Nous avons compilé les données sur un tableur Excel® et réalisé un calcul des critères de position (moyenne, médiane et proportion) et des critères de dispersion (écart-type, valeur minimale et valeur maximale).

Le questionnaire était anonyme. Nous avons obtenu du Correspondant informatique et des libertés de l'UFR Santé de l'Université de Caen une attestation nous autorisant à ne pas déclarer notre étude à la CNIL (annexe 3).

Résultats

Parmi les 1 951 MG sollicités, 471 ont répondu à notre questionnaire, soit un taux de réponse de 24,1 % ; 65,82 % des MG participants étaient âgés de plus de 45 ans, 58,39 % étaient des hommes, 29,30 % ont déclaré avoir une activité universitaire ; 39,70 % exerçaient dans le Calvados, 18,9 % dans la Manche, 11,04 % dans l'Orne, 19,11 % dans l'Eure et 10,40 % en Seine-Maritime.

Réponses à la première vignette clinique

Elle présentait un patient atteint de fibrillation auriculaire (FA), asymptomatique et dont l'INR était stable.

Question 1

Dans combien de semaines doseriez-vous le prochain INR ? 79,62 % (375/471) l'ont dosé 4 semaines plus tard. La valeur

minimale était de 1 semaine et la valeur maximale de 12 semaines.

Question 2

Au-dessous de quelle valeur d'INR augmenteriez-vous la posologie de la fluindione ? 39,07 % (184/471) l'ont augmenté pour un INR inférieur à 2 et 47,98 % (226/471) pour un INR inférieur à une valeur allant de 1,95 à 1,8. La moyenne était de 1,89 ; 95 % des données étaient comprises entre 1,7 et 2,1 (figure 1).

Question 3

Au-dessus de quelle valeur d'INR diminueriez-vous la posologie de la fluindione ? 46,50 % des MG (219/471) la diminuaient pour une valeur d'INR supérieure à 3 ou 3,1 ; 23,99 % (113/471) pour une valeur supérieure à 3,2 ou 3,3 et 24,84 % (117/471) pour une valeur supérieure ou égale à 3,4. La valeur minimale était de 2 et la valeur maximale de 4,8. La moyenne était de 3,2 (figure 2).

Question 4

Quelle est la probabilité qu'il présente dans l'année un AVC sous fluindione ? 16,14 % (76/471) l'estimaient inférieure à 2 % ; 16,77 % (79/471) comprise entre 2 et 5 % et 14,86 % (70/471) supérieure à 5 % ; 52,23 % (246/471) ne se sont pas prononcés. La moyenne était de 6,195 % (figure 3).

Question 4 bis

Quelle est la probabilité qu'il présente dans l'année un AVC s'il n'est pas traité par une anticoagulation à dose curative ? 14,43 % (68/471) l'évaluaient entre 0 et 10 % ; 11,89 % (56/471) entre 11 et 20 % et 25,47 % (120/471) entre 21 et 100 % ; 48,20 % (227/471) des MG ne se sont pas prononcés. La moyenne était de 31,5 % (figure 4).

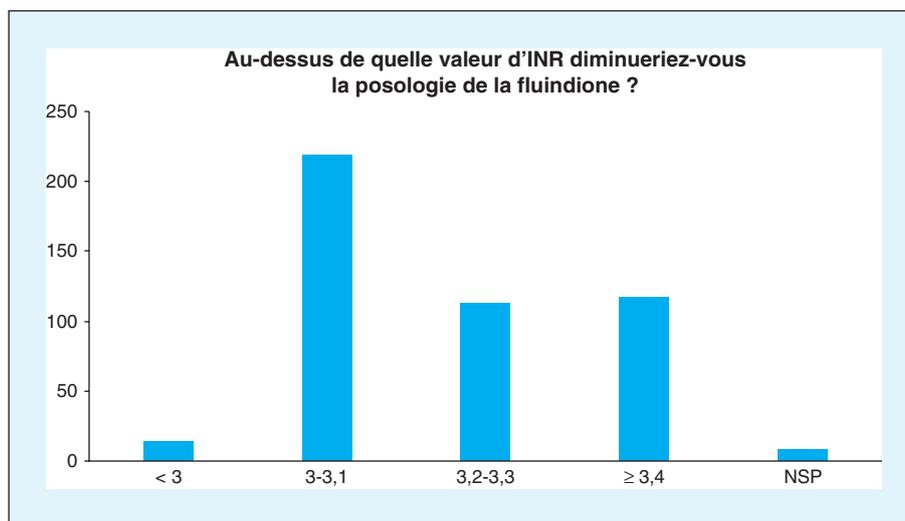


Figure 2. Réponses à la 3^e question (première vignette).

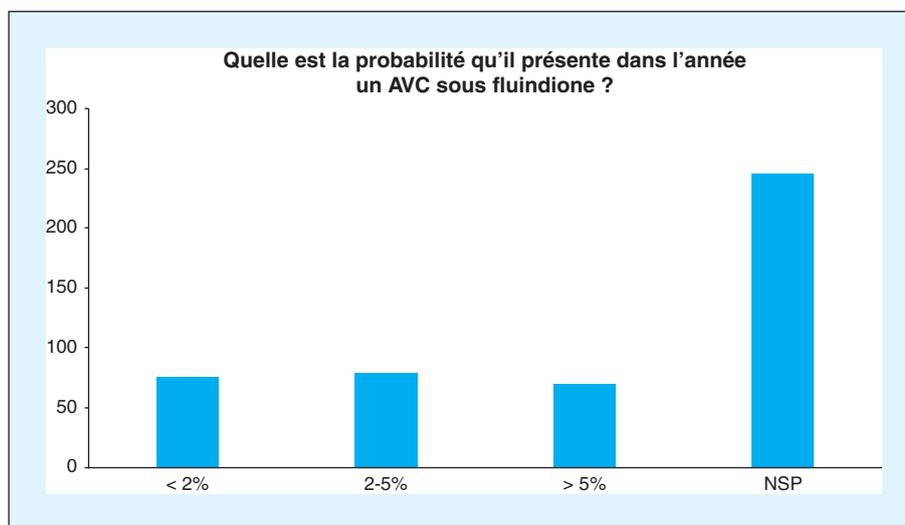


Figure 3. Réponses à la 4^e question (première vignette).

Question 5

À combien estimez-vous le pourcentage de temps passé en zone thérapeutique (TTR) de l'INR chez ce patient bien équilibré ? 5,94 % (28/471) l'estimaient inférieur à 65 % ; 7,64 % (36/471) compris entre 65 et 75 % et 67,94 % (320/471) supérieur à 75 % ; 18,47 % (87/471) MG ne se sont pas prononcés. La moyenne était de 84 % et la médiane de 85 %.

Réponses à la deuxième vignette clinique

Elle présentait une patiente traitée par fluindione pour une embolie pulmonaire (EP). Elle présentait un surdosage en AVK asymptomatique avec un INR à 4,4 un lundi. Sa dose habituelle était de 35 mg par jour tous les jours.

Question 1

Quelle est la probabilité qu'elle présente dans les 48 heures une hémorragie grave nécessitant une hospitalisation ? 6,58 % (31/471) des MG l'ont estimé inférieure à 1 % ; 22,93 % (108/471) comprise entre 1 et 5 % ; 28,87 % (136/471) supérieure à 5 % et 41,61 % (196/471) ne se sont pas prononcés. La moyenne était de 12,4 % (figure 5).

Question 2

Quelle dose de fluindione prescrivez-vous pour lundi, mardi, mercredi et jeudi ? 80,26 % (378/471) des MG ont effectué au moins 1 saut de prise. La diminution moyenne de dose, après avoir réalisé un saut de prise, était de 27,87 % ; 9,77 % (46/471) ont arrêté la fluindione avec un contrôle de l'INR quotidien (figure 6).

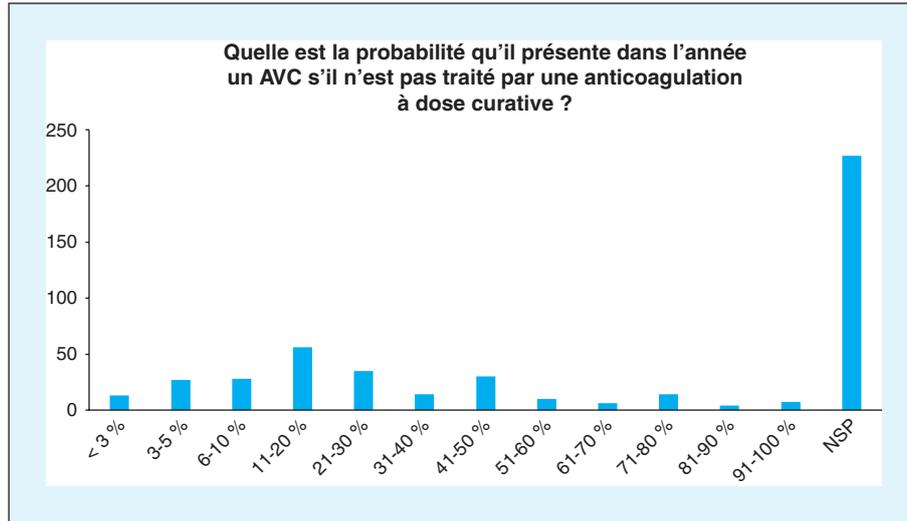


Figure 4. Réponses à la 4^e question bis (première vignette).

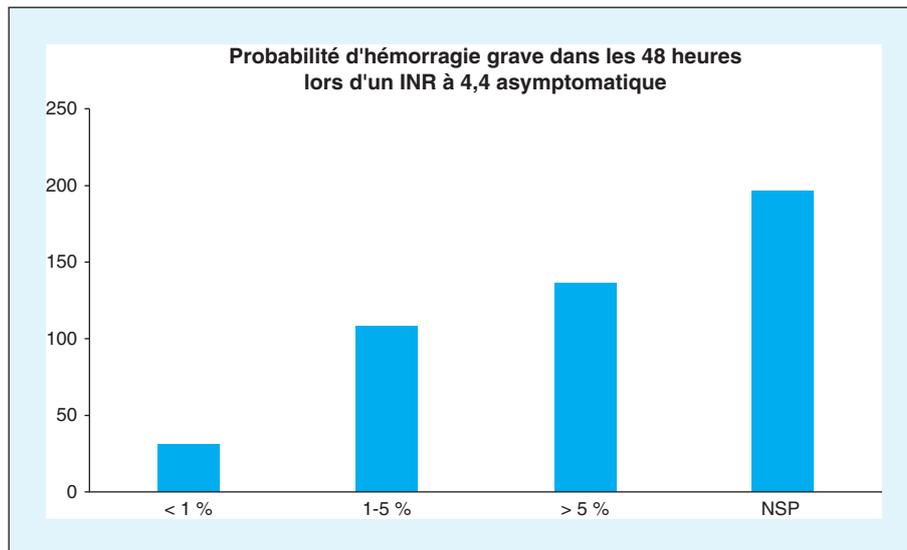


Figure 5. Réponses à la 1^{re} question (deuxième vignette).

Question 3

Quand contrôlez-vous le prochain INR ? 11,25 % (53/471) ont contrôlé l'INR à 24 heures, 18,47 % (87/471) l'ont contrôlé à 48 heures, 22,08 % (104/471) à 3 jours et 25,69 % (121/471) à 4 jours.

Les valeurs extrêmes allaient de 1 à 15 jours, la moyenne était un INR de contrôle à 4 jours (figure 7).

Question 4

Après un INR passé de 4,4 à 3,6, quelle est votre prescription de fluindione pour les jours suivants ? La moyenne de diminution de dose était de 14,62 % ; 6,16 % des MG (29/471) ont effectué 1 saut de prise, 22,93 % (108/471) n'ont pas modifié la dose (figure 8).

Réponses à la troisième partie

Question 1

Utilisez-vous des référentiels ou des applications pour adapter les doses de fluindione ou vous basez-vous uniquement sur votre expérience ? 69,85 % des MG (329/471) ont déclaré utiliser uniquement leur expérience. Parmi les autres MG, 16,1 % (76/471) ont cité le protocole de la HAS de 2008.

Question 2

Quel AVK utilisez-vous le plus chez vos patients ? 52,7 % (248/471) utilisaient majoritairement la fluindione et 34 %

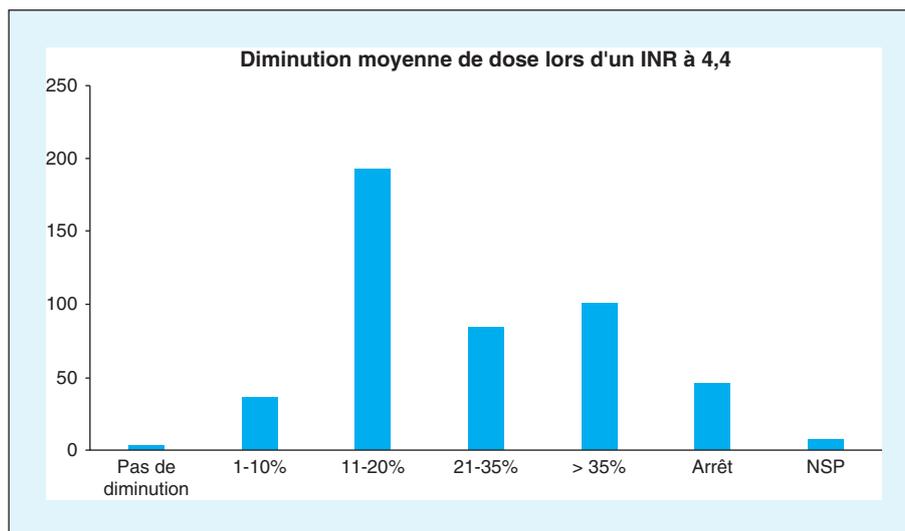


Figure 6. Réponses à la 2^e question (deuxième vignette).

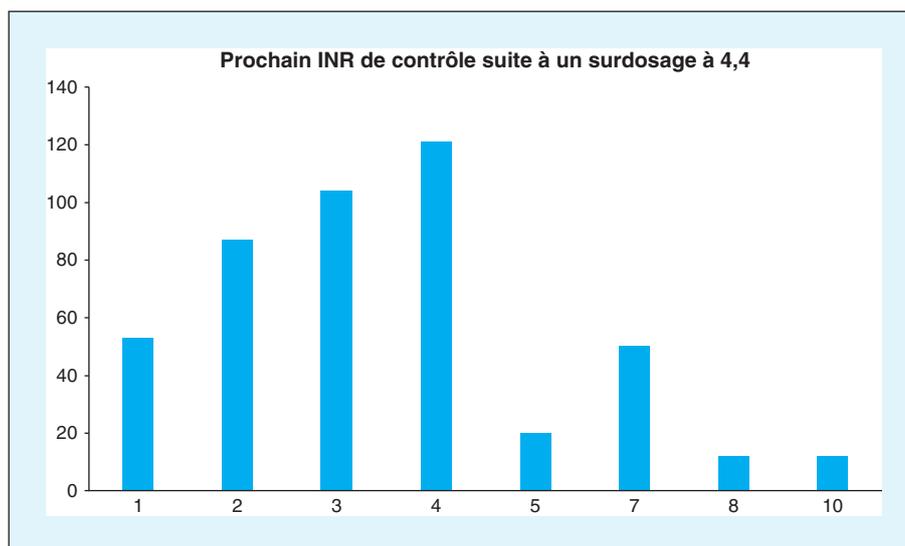


Figure 7. Réponses à la 3^e question (deuxième vignette).

(160/471) la warfarine. Aucun n'utilisait majoritairement l'acénocoumarol.

Question 3

Quel AVK pensez-vous être le plus efficace ? 45,86 % (216/471) des MG pensaient que la warfarine était le plus efficace contre 24,42 % (115/471) pour la fluindione. 12,95 % (61/471) pensaient que l'efficacité des 3 AVK était identique.

Question 4

Pensez-vous que les AOD sont au moins aussi efficaces que les AVK ? 85,99 % (405/471) des MG

pensaient que les AOD étaient au moins aussi efficaces que les AVK.

Question 5

Pensez-vous que les AOD sont responsables de plus d'évènements hémorragiques graves que les AVK ? 77,92 % (367/471) des MG ne pensaient pas que les AOD étaient responsables de plus d'évènements hémorragiques graves que les AVK.

Question 6

Trouvez-vous que la qualité de vie des patients sous AOD est améliorée par rapport aux AVK ? 88,54 % (417/471)

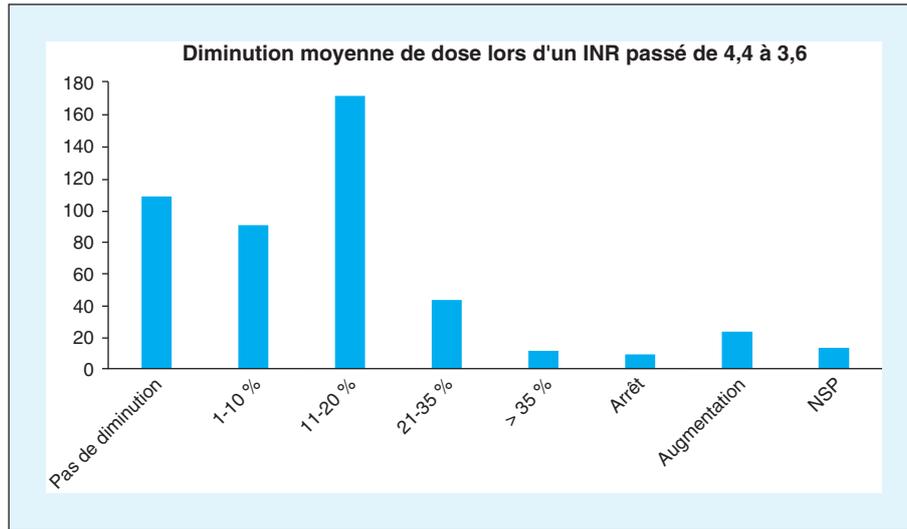


Figure 8. Réponses à la 4^e question (deuxième vignette).

pensaient que la qualité de vie des patients sous AOD était améliorée par rapport aux AVK.

Discussion

Rappel des principaux résultats

Pour un INR stable, les MG participants le redosaient après 4 semaines, ils augmentaient la posologie de la fluindione quand l'INR était inférieur à 1,9 et la diminuaient quand il était supérieur à 3,2. Le risque d'AVC était surévalué à 6,1 % par an sous fluindione et à 31 % par an sans anticoagulation. La moitié d'entre eux affirmaient ne pas connaître ces estimations. Le TTR moyen était estimé à 84 %.

Pour un INR surdosé à 4,4 les MG estimaient en moyenne le risque d'hémorragie grave nécessitant une hospitalisation dans les 48 heures à 12,4 % ; 80,26 % des MG participants ont effectué un saut de prise et 11,25 % ont réalisé un INR de contrôle à 24 heures. Les MG participants ont diminué en moyenne la posologie de la fluindione de 27,87 % et ont contrôlé le prochain INR 4 jours plus tard. Après que l'INR ait diminué à 3,6 les MG participants ont en moyenne diminué la posologie de 14,62 %.

Parmi les MG, 69,85 % ont répondu utiliser uniquement leur expérience pour la gestion des AVK. L'AVK le plus utilisé était la fluindione (52,7 %) bien que la majorité d'entre eux pensaient que la warfarine était le plus efficace (45,86 %). La majorité des MG participants pensaient que les AOD étaient au moins aussi efficaces que les AVK (86 %) sans être responsables de plus d'événements hémorragiques (77,92 %). Enfin, la majorité des MG participants pensaient que la qualité de vie des patients sous AOD était améliorée par rapport aux AVK (88,54 %).

Première vignette : INR stable

Parmi les MG, 79,62 % ont contrôlé l'INR à 4 semaines. D'après le protocole de la HAS de novembre 2011, la fréquence du dosage d'un INR de contrôle doit être de 14 jours [4]. Le GEHT précise, dans une mise au point de décembre 2012 qu'une fois l'équilibre atteint, les surveillances de l'INR peuvent être espacées progressivement avec au minimum une surveillance par mois [5]. L'ANSM, en 2012, recommande également un dosage de l'INR au minimum une fois par mois [6]. Les données de la littérature internationale suggèrent également un contrôle maximal de l'INR tous les 28 jours une fois qu'il est devenu stable, comme le recommandent l'*American college of chest physician* en 2008 [7], l'*American heart association* en 2003 [8] et les *Annales de Biologie Clinique* en 2014 [9]. Ainsi, la surveillance des MG de Normandie était en accord avec la grande majorité des recommandations françaises et internationales.

Concernant l'adaptation des doses, la pratique des MG de notre étude montrait une attitude plutôt rigide, 39 % des MG interrogés ont répondu augmenter la posologie pour un INR inférieur à 2 et 48 % pour un INR inférieur à 1,95 ou 1,8. Cette attitude pouvait être expliquée par le manque d'outils présents dans les recommandations nationales concernant la prise en charge d'un INR qui n'est ni dans la zone souhaitée ni en surdosage important. Ainsi le protocole de la HAS et du GEHT de 2008, concernant principalement les situations de surdosage, précise simplement qu'il ne faut pas sauter une prise si l'INR est inférieur à 4 [10]. Il n'y a pas de protocole permettant d'ajuster la posologie des AVK quand l'INR est en dehors de la zone thérapeutique mais inférieur à 4 dans les recommandations de la HAS, du GEHT, de l'ANSM ni de l'*European society of cardiology* (ESC).

Au niveau international, l'*American college of chest physicians* en 2008 propose, pour un INR situé juste en dehors de la zone thérapeutique, de ne pas modifier la posologie mais de doser l'INR plus fréquemment devant le faible risque hémorragique d'une variation mineure, sans pour autant préciser les valeurs limites pour lesquelles s'impose un changement de posologie [7]. Une étude de Kim *et al.* propose, en 2009, pour un INR compris entre 1,5 et 2 ou entre 3 et 4, de n'adapter la posologie qu'après un nouvel INR à 7 ou 14 jours [11]. Une étude de Rose *et al.* éditée en 2008, observationnelle de grande puissance, suggère de modifier les doses de warfarine uniquement pour un INR inférieur ou égal à 1,7 ou supérieur ou égal à 3,3 [12]. L'attitude des MG pouvait également être expliquée par un manque d'informations sur le risque de surdosage, qui avait tendance à être surestimé.

Concernant le taux d'AVC ischémique, le patient de la première vignette avait un score CHADS à 1 et un score CHA2DSVASc à 2, ce qui correspondait à un risque d'AVC ischémique de respectivement 2,8 % et 2,2 % par an d'après l'ESC 2010 [13]. Les recommandations de l'ESC 2016 préconisent d'utiliser préférentiellement le score CHA2DSVASc, plus précis [14]. Une étude de Olesen *et al.*, parue en 2011, évalue le risque thromboembolique de 3,71 à 2,92 % par an avec un score CHA2DSVASc à 2 [15]. Les recommandations de l'*American institutes of health* parues dans l'*American heart journal* en 2014 établissent, aux Etats-Unis, un taux global d'AVC de 5 % chez les patients en FA non anticoagulés, ainsi qu'une réduction de 2/3 avec l'usage de la warfarine [16].

L'efficacité de la warfarine est montrée dans de nombreuses études : diminution du taux d'AVC ischémique de 60 % par an (méta-analyse de Hart *et al.*, 2007), de 66 % par an (étude observationnelle de Allan *et al.*, 2017) et de 74 % (Gallagher *et al.*, 2014) [17-19].

Concernant le risque d'AVC hémorragique, selon le bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2017 basé sur les données de santé publique de la population française sur l'année 2014 et concernant les personnes âgées de plus de 65 ans, le taux standardisé d'hospitalisation pour un AVC hémorragique est de 159,9 pour 100 000 habitants par an [20]. Les recommandations de l'*American college of chest physicians*, de 2008, évaluent le taux de saignements majeurs et le taux d'hémorragies intracrâniennes (ICH) à 1,3 % et 0,3 % par an chez les patients sous warfarine contre 1 % et 0,1 % par an chez les patients non anticoagulés. Elles établissent également un taux d'augmentation du risque de saignement majeur de 0,3-0,5 % par an et d'ICH de 0,2 % par an chez les patients sous warfarine dont l'INR est stable et bien contrôlé [21].

Dans notre étude, le risque d'AVC ischémique était inférieur à 1 % par an et le risque d'AVC hémorragique inférieur à 2 % par an en prenant en compte les données précédentes.

Seulement 16,14 % des MG estimaient le risque d'AVC sous fluindione inférieur à 2 % avec une moyenne de 6 % et le risque d'AVC sans anticoagulation à 31,5 % par an. Que ce soit avec ou sans anticoagulation, le risque d'AVC était largement surévalué par la plupart des MG ; de plus, seulement la moitié d'entre eux avaient répondu, ce qui pouvait supposer un manque de connaissance quant aux bénéfices et risques des AVK. Les MG auraient peut-être tendance à se focaliser uniquement sur les effets indésirables, et oublier que ces molécules restent efficaces pour diminuer le taux d'AVC ischémique. Les scores CHADS et CHA2DSVASc, pourtant simples d'utilisation et donnant un aperçu rapide du risque d'AVC ischémique, semblaient peu, voire pas utilisés ; seulement 3 médecins ont donné une réponse correspondant à ces scores. Cependant, ces scores n'étant pas cités dans les recommandations de la HAS, cela pouvait expliquer leurs faibles utilisations chez les MG.

Concernant le pourcentage de temps passé en zone thérapeutique de l'INR chez un patient bien équilibré, les données de la littérature varient : 65,2 % (Hallinen *et al.* 2014), 66,5 % avec une grande fluctuation : 34 % des patients ayant un TTR inférieur à 60 % et 37 % au-dessus de 75 % (Fitzmaurice 2008), 60,3 % mais inférieur à 60 % chez 44,3 % des patients (Caldeira *et al.*, 2014), 70 % mais seulement de 54,2 % durant le premier mois de traitement (Nilsson et Björholt 2004), 55 % mais inférieur à 65 % chez 58,9 % des patients (Haas *et al.* 2016) [22-26]. Dans la plupart des études, le TTR évalué est bas et ne dépasse pas 75 % avec une grande fluctuation. Presque un cinquième des MG participants ne se prononçaient pas sur le TTR moyen, seulement 7,64 % l'estimaient compris entre 65 et 75 %, alors que la grande majorité d'entre eux (68 %) l'estimaient supérieur à 75 %. Cette franche surestimation de l'efficacité des AVK pourrait être expliquée par le fait que pendant longtemps ils ont été les seuls anticoagulants oraux disponibles sur le marché et donc perçus comme les molécules de référence dont l'efficacité était optimale ; mais aussi par le manque d'information à leurs sujets dans les bulletins de la HAS et de l'ANSM.

Deuxième vignette : surdosage asymptomatique à 4,4

D'après les données de la littérature, le seuil d'INR associé à une augmentation significative du risque hémorragique varie, supérieur à 4 (Fitzmaurice, 2008), à 4,5 (Palaretti, Cosmi *et al.*, 2009 ; *American college of chest physicians* 2008), à 5 (*American heart association, American college of cardiology foundation*, 2003) [8, 21, 23, 27]. Le taux d'hémorragies graves est estimé à 1/12,5 patients-années chez les patients dont l'INR est compris entre 4 et 5 (Felix *et al.*, 1993), à 1 pour 88,4 patients-années dans le groupe où l'INR est compris entre 3 et 4,4 ; à 1 pour 21 patients-

années dans le groupe où l'INR est compris entre 4,5 et 6,9 (Palareti *et al.*, 1996), un risque relatif d'hémorragies graves de 2,7 chez les patients dont l'INR est compris entre 3 et 5 par rapport aux patients dont l'INR est entre 2 et 3 (Oake *et al.*, 2008) [28-30].

D'après les données ci-dessus, la probabilité d'hémorragie grave dans les 48 heures chez cette patiente était extrêmement basse, inférieure à 0,1 % ; 41,61 % des MG ne se sont pas prononcés, 28,87 % l'estimaient supérieure à 5 % et la moyenne était de 12,4 %. Le risque hémorragique n'était pas connu de presque la moitié des MG et largement surévalué par les autres.

De plus, le seuil d'INR n'est pas le seul facteur associé à une hémorragie grave, dans les recommandations de l'*Australasian society of thrombosis and haemostasis* (ASTH) de 2004, 50 % des saignements majeurs des registres ont lieu alors que l'INR est inférieur à 4, ce qui évoque la possibilité d'autres facteurs de saignements [31], ce qui est également le cas dans l'étude de Palareti, où un saignement sur 5 est présent dans le groupe où l'INR est inférieur à 2 (Palareti *et al.*, 1996) [29].

D'après les recommandations de la HAS et du GEHT de 2008, en cas d'INR compris entre 4 et 6 chez un patient asymptomatique, il faut effectuer un saut de prise et reconstrôler l'INR le lendemain [32] ; 80,26 % des MG participants ont effectué au moins 1 saut de prise et seulement 11,25 % ont réalisé un INR de contrôle à 24 heures. Le protocole de la HAS était donc peu suivi. Cette attitude pouvait être expliquée par le fait que l'INR, même surdosé, était proche de la zone de la limite inférieure du surdosage et le risque d'hémorragie étant faible, les MG pouvaient se contenter d'un saut de prise et d'une diminution de la posologie à 48 heures. De plus, cette situation de surdosage pouvant arriver en fin de semaine, l'INR ne pouvait pas être contrôlé tous les jours (notamment le week-end), donc diminuer directement la dose pouvait être une stratégie adaptée. Cette pratique était en accord avec les recommandations de l'*American heart association* de 2003, qui indiquent qu'en cas d'INR surdosé mais inférieur à 5 chez un patient asymptomatique, la dose de warfarine peut être directement diminuée ou une dose peut être omise [8]. Les recommandations de l'*Australasian society of thrombosis and haemostasis* de 2004 [31] et de 2013 [33] vont dans le même sens pour un INR inférieur à 4,5.

La moyenne du contrôle de l'INR était de 4 jours dans cette étude. Les recommandations proposent un dosage au minimum au troisième jour (ASTH 2013), dans les 2 à 4 jours (ANSM 2012 ; HAS 2011) et à 7 jours dans 2 études (Wilson *et al.* 2007 ; Kim *et al.* 2010) après une modification de dose [6, 33-36]. Le dosage de contrôle des MG de l'étude, bien que ne respectant pas le protocole de surdosage de la HAS, était en accord avec les recommandations internationales.

Concernant la diminution de dose, quand l'INR était à 4,4, la moyenne de diminution était de 27,87 %. Après que l'INR soit descendu à 3,6, 6,16 % des MG ont de nouveau effectué un saut de prise, 66,88 % ont diminué la dose et 22,93 % ne l'ont pas modifiée, la moyenne de diminution était de 14,62 %. Les recommandations de l'*American college of chest physician* de 2008 préconisent soit de diminuer la dose de 5 à 20 %, soit, dans le cas où l'INR est proche de la zone thérapeutique comme c'est le cas ici, de ne pas modifier la dose mais de surveiller l'INR de façon plus rapprochée [7], de même que les recommandations de l'*Australasian society of thrombosis and haemostasis* de 2004 [31] et de 2013 [33]. Un algorithme paru dans une étude de Wilson *et al.* en 2007 recommande de ne pas modifier la dose et de surveiller l'INR entre 7 et 14 jours [35]. Un second algorithme paru dans l'étude de Kim *et al.* en 2010 recommande de ne pas changer la posologie et de reconstrôler l'INR à distance, puis de diminuer la dose de 10 % uniquement si l'INR augmente de nouveau en étant situé entre 3 et 4 [11].

Seulement 22,93 % des MG de l'étude ne modifiaient pas la dose et la moitié diminuaient la posologie de plus de 10 %. Cela pouvait faire supposer une tendance à la surestimation du risque hémorragique, alors même que celui-ci était très faible. De plus, la posologie venant d'être diminuée récemment, l'INR à 3,6 ne reflétait probablement pas encore son état d'équilibre et devait diminuer encore un peu les jours suivants ; le fait de diminuer de nouveau l'INR risquait de provoquer un état de sous-dosage, d'augmenter le risque d'inefficacité du traitement et donc le risque de thrombose et enfin d'avoir à augmenter la posologie lors des prochains contrôles. Enfin, il était observé une forte hétérogénéité en ce qui concernait la diminution de dose, cela était en faveur d'un manque de référentiels et de consensus dans la pratique.

Troisième partie : questions générales sur l'anticoagulation

Parmi les MG, 69,85% ont répondu utiliser uniquement leurs expériences. Seulement 16,1 % ont cité le protocole de surdosage de la HAS. Les recommandations de l'*American college of chest physicians* de 2012 préconisent d'utiliser des outils validés pour l'adaptation des posologies en fonction de l'INR, tels des algorithmes, plutôt qu'une décision médicale sans support [37].

Plusieurs études ont montré une amélioration significative du TTR avec l'utilisation d'un algorithme (Swarna Nantha, 2015 ; Kim *et al.* 2009) [11, 38], elles mettent en évidence l'intérêt de ne pas modifier la posologie pour des fluctuations mineures de l'INR. Deux études, australienne et écossaise, mettent en évidence une augmentation du TTR parmi les MG ayant suivi une formation spécifique à la

gestion de l'INR par rapport à ceux ne l'ayant pas suivie (Bernaitis *et al.* 2018 ; McNab, 2015) [39, 40].

Les résultats de notre étude montraient qu'une minorité de MG suivaient des recommandations ou des référentiels et que leurs évaluations des risques de saignements étaient surestimées, avec une tendance à l'hypocoagulation dans la gestion des posologies. Cependant, il faut contrebalancer ces résultats avec le manque de référentiels dans la littérature française, ainsi que l'absence de spécialistes sur les traitements anticoagulants ; alors que des cliniques d'anticoagulants sont présentes dans d'autres pays européens sur lesquelles les MG peuvent s'appuyer. L'utilisation de référentiels sur lesquels s'appuyer pourrait peut-être permettre d'améliorer le monitoring, mais ils sont peu utilisés ; on peut citer le site AVK-clic [41], facile d'utilisation, mais qui a été évoqué par seulement 4 MG.

La fluindione était l'AVK le plus utilisé par 52,7 % des MG participants, alors que la warfarine n'était utilisée majoritairement que par 34 % d'entre eux. Pourtant, seulement 24,42 % pensaient que la fluindione était le plus efficace contre 45,86 % en faveur de la warfarine. Seulement 12,95 % pensaient qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les 3 molécules. Il y avait donc une discordance devant les prescriptions élevées de fluindione et l'efficacité supposée inférieure de cette molécule par les MG de notre étude. Dans le rapport de l'ANSM de 2014 concernant les ventes d'AVK en France en 2013, la fluindione est l'AVK majoritairement utilisé, représentant 80 % des ventes [42]. Plusieurs MG participants ont signalé que la prescription des AVK était initiée par des médecins spécialistes, notamment les cardiologues ; le choix de la molécule ne leur était donc pas forcément imputable.

En ce qui concerne l'efficacité des différents AVK, d'après la commission de transparence de la HAS de 2018, le service médical rendu de la warfarine et celui de l'acénocoumarol sont importants dans la prévention des complications thromboemboliques en rapport avec une fibrillation auriculaire non valvulaire et dans le traitement des thromboses veineuses profondes ainsi que des EP. Ces deux molécules restent un traitement de première intention. Cependant, elles ne présentent pas d'amélioration du service médical rendu [43, 44]. Le service médical rendu de la fluindione est quant à lui modéré dans ces deux indications où il représente un médicament de deuxième intention [45]. Les recommandations françaises n'étaient donc pas suivies par les MG de notre étude. Le nombre d'études comparant l'efficacité des différents AVK entre eux est excessivement faible. Nous n'avons trouvé aucune étude prospective comparative de forte puissance dans la littérature évaluant la morbi-mortalité des différents AVK.

Concernant leurs effets indésirables, d'après le rapport de l'ANSM paru en 2014, ceux non-hémorragiques,

telles les manifestations immuno-allergiques, paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques [42]. En 2017, l'ANSM publie une lettre aux professionnels de santé dans laquelle elle cite une enquête du centre régional de pharmacovigilance de Lyon confirmant que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques, rares mais souvent sévères ; ces risques surviennent alors majoritairement au cours des 6 premiers mois de traitement [46].

Au final, les MG de notre étude utilisaient principalement la fluindione, bien que la majorité d'entre eux pensaient que la warfarine était plus efficace ; cette discordance pouvait être expliquée par le fait que les participants ne souhaitent pas modifier un traitement anticoagulant initié par un médecin spécialiste, notamment chez un patient bien équilibré. Cela pouvait aussi être expliqué par une habitude plus importante de manier la fluindione. Dans l'étude, la proportion d'utilisateurs de la fluindione (52,7 %), plus basse que la moyenne nationale (80 %), restait encore élevée, malgré un service médical rendu modéré comparé à celui de la warfarine qui est élevé et malgré son risque supérieur d'effets indésirables immuno-allergiques. Cependant, ces données étaient à interpréter avec précaution du fait de l'absence d'étude comparative de morbi-mortalité à ce sujet.

Concernant les anticoagulants oraux directs (AOD), 85,99 % des MG participants pensaient qu'ils étaient au moins aussi efficaces que les AVK et 77,92 % ne pensaient pas qu'ils étaient responsables de plus d'évènements hémorragiques graves ; 88,54 % pensaient que la qualité de vie des patients sous AOD était améliorée par rapport aux AVK.

Nous avons désormais une dizaine d'années de recul sur l'usage des AOD ainsi que plusieurs études. L'étude Aristotle, de Granger *et al.*, parue en 2011, évaluant l'apixaban à la warfarine, retrouve une diminution significative de 21 % d'évènements thrombo-emboliques et de 11 % de la mortalité toute cause dans le groupe apixaban. De plus, le taux d'AVC hémorragiques est significativement plus bas dans le groupe apixaban et le taux d'AVC ischémique étant, par contre, similaire [47]. L'étude RELY, de Conolly *et al.*, parue en 2009, retrouve une diminution significative d'AVC ischémiques et d'évènements thrombo-emboliques, une diminution significative d'AVC hémorragiques mais une augmentation non significative des saignements gastro-intestinaux dans le groupe dabigatran par rapport au groupe warfarine [48, 49]. L'étude ROCKET, de Patel *et al.*, parue en 2011, retrouve une non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine dans la prévention des évènements thrombo-emboliques, une diminution significative du taux d'AVC hémorragiques et de saignements intra-

crâniens et une augmentation du nombre de saignements gastro-intestinaux [50].

Ces résultats sont en partie confirmés dans d'autres études. Une méta-analyse de grande puissance de Van Es *et al.*, parue en 2014, retrouve une efficacité similaire entre les AVK et les AOD, mais une réduction significative du risque de saignements majeurs dans le groupe des AOD avec un risque relatif de 0,90 [51]. Une autre méta-analyse de Cameron *et al.*, parue en 2014, retrouve une réduction modeste du risque d'AVC ischémique et de saignements majeurs chez les patients sous AOD par rapport aux patients sous AVK [52]. Une autre méta-analyse de Lega *et al.*, parue en 2014, retrouve également un taux plus bas d'évènements thrombo-emboliques et de saignements majeurs sous AOD [53].

En 2014, la HAS recommandait les AOD en deuxième intention, après les AVK [54-56]. En 2018, la commission de transparence de la HAS évalue le rivaroxaban comme un médicament de première intention dans la prévention de la FA et le traitement des évènements thrombo-emboliques sans amélioration du service médical rendu par rapport aux autres anticoagulants oraux [57]. Elle évalue également l'apixaban comme un traitement de première intention, avec de plus une amélioration du service médical rendu mineure par rapport à la warfarine dans la prévention des évènements thrombo-emboliques chez les patients en FA [58]. Le dabigatran, par contre n'est pas retenu comme un traitement de première intention avec un service médical rendu modéré [59].

Les MG participants de notre étude avaient donc une considération des AOD qui se rapprochait des évaluations récentes de la HAS et du résultat des principales études internationales. La grande majorité des MG de l'étude évaluaient une meilleure qualité de vie des patients sous AOD ; elle pouvait être secondaire à une meilleure efficacité et des saignements moins importants, mais aussi à la disparition des prélèvements biologiques, qui pouvaient être une gêne pour le patient. De plus, cela pouvait libérer du temps aux MG, dont la gestion de l'INR n'était plus à faire.

Dans les résultats de l'étude de Watine *et al.*, les valeurs seuils d'INR motivant une augmentation ou une diminution de la posologie dans le cas d'un INR stable étaient plus rigides avec une modification de la posologie pour un INR égal à 2 ou à 3, c'est-à-dire dans les limites inférieures et supérieures de l'intervalle thérapeutique, l'INR de contrôle étant à 7 jours contre 4 jours dans notre étude et la diminution de dose après un surdosage entre 4 et 5 de 10 % contre 14 à 27 % dans notre étude [3].

Cependant, parmi les participants de cette étude, 48 % étaient des médecins spécialistes, on peut donc supposer qu'ils avaient une meilleure connaissance de la gestion des AVK, mais si leurs adaptations des doses étaient plus en

accord avec les données de la littérature en cas de surdosage, leurs gestions des fluctuations mineures de l'INR étaient par contre plus rigides.

Conclusion

Notre étude mettait en évidence la difficulté des MG à gérer les AVK. Ils avaient tendance à surestimer le risque hémorragique, à minimiser les posologies en cas de surdosage et ainsi à augmenter le risque thrombo-embolique. Leurs attitudes étaient adaptées lors de la phase aiguë d'un surdosage, mais inadaptées lors de la phase secondaire de stabilisation de l'INR. La majorité d'entre eux n'utilisaient pas de référentiels. D'autre part, la fluindione restait l'AVK le plus utilisé, malgré le fait que la plupart des MG évaluaient un meilleur rapport bénéfice/risque en faveur de la warfarine. Enfin, la grande majorité des MG étaient favorables aux AOD. L'échantillon de notre étude était globalement représentatif de la population des MG de Normandie et un de ses points forts était sa reproductibilité.

Notre étude mettait en évidence plusieurs points importants. Tout d'abord, il serait intéressant de développer ou de diffuser des outils déjà existants facilitant l'adaptation des fluctuations mineures des AVK, afin d'éviter un nombre important de modifications de posologie, entraînant des prélèvements biologiques itératifs pour les patients. Ces outils pourraient être des algorithmes, des protocoles, des logiciels ou bien des journées de formation.

De plus, le bénéfice des AVK devrait être mis plus souvent en évidence, ainsi que les données relatives aux évènements hémorragiques, largement surestimés dans notre étude. Le fait d'insister lourdement sur les effets indésirables pourrait être un frein à leur utilisation, ce qui peut priver de leurs bénéfices de nombreux patients.

Enfin, il ne faut pas se priver de l'utilisation des AOD chez les patients dont l'INR est difficile à stabiliser ou qui estiment que leur qualité de vie est impactée par l'utilisation des AVK et qui ne présentent pas de contre-indications à ces médicaments.

Les AVK, dont les prescriptions diminuent en faveur des AOD, restent encore les anticoagulants les plus prescrits en France, il est donc important de continuer à se former à leurs prescriptions, à la gestion de l'INR et à développer des outils validés et faciles d'accès, permettant une prise en charge optimale, ainsi qu'un gain de temps pour les MG.

Remerciements. Les auteurs remercient Pauline Viel et Francis Druilhe pour leur aide à l'élaboration de cet article.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. ANSM. Évolution des ventes des anticoagulants oraux de janvier 2008 à septembre 2013. ANSM, 2013. [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0#paragraphe_58691](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0#paragraphe_58691)
2. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS, 2008. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
3. Watine J, Mokaddem W, Carriere P, Couaillac J-P, Kristoffersen A-H, Thue G, *et al.* Heterogeneity in the handling of vitamin-K-antagonists and of INR: the example of Quercy-Rouergue. *Ann Biol Clin* 2013 ; 11-12(6) : 707-16.
4. HAS. Élaboration des Protocoles pluriprofessionnels des soins de premier recours – exemple gestion quotidienne des AVK. HAS, 2011. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2680226/fr/elaboration-des-protocoles-pluriprofessionnels-de-soins-de-premier-recours
5. GEHT, Gouin-Thibault I, Lecompte T, Sie P, Siguret V. Héparine, dérivés hépariniques et AVK, maniement, surveillance biologique et gestion des complications. GEHT, 2012. <http://site.geht.org/docutheque/?ss=AVK&theme=All&subtheme=All>
6. ANSM. Bon usage des médicaments AVK – Actualisation. ANSM, 2012. https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=Bon+usage+des+m%C3%A9dicaments+antivitamine+K+%28AVK%29+Actualisation+%E2%80%93+Juillet+2012
7. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2008 ; 133(6) : 160S-98S.
8. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003 ; 107(12) : 1692-711.
9. Belleville T, Pautas É, Gaussem P, Siguret V. Management of vitamin K antagonists in the elderly. *Ann Biol Clin* 2014 ; 3-4(2) : 185-92.
10. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc* 2008 ; 33 : 70-1.
11. Kim Y-K, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, *et al.* Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8(1) : 101-6.
12. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, Henault LE, Hylek EM. Warfarin dose management affects INR control. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7(1) : 94-101.
13. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010 ; 12(10) : 1360-420.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 ; 37(38) : 2893-962.
15. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011 ; 342 : d124.
16. Hess PL, Mirro MJ, Diener H-C, Eikelboom JW, Al-Khatib SM, Hylek EM, *et al.* Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J* 2014 ; 168(3) : 239-47.e1.
17. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 ; 146(12) : 857-67.
18. Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas J-P, *et al.* Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart* 2017 ; 103(3) : 210-8.
19. Gallagher AM, van Staa TP, Murray-Thomas T, Schoof N, Clemens A, Ackermann D, *et al.* Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes. *BMJ Open* 2014 ; 4(1) : e003839.
20. Lecoffre C, Woimant F, Giroud M, Béjot Y, Olié V. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidemiol Hebd* 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/index.html>
21. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment (*CHEST* 2008 ; 133 : 257S-298S). *Chest* 2008 ; 133(6) : 257S-98S.
22. Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C, Kuosmanen P, Laakkonen A. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary healthcare data. *BMJ Open* 2014 ; 4(2) : e004071.
23. Fitzmaurice DA. Oral anticoagulation should be managed in the community with treatment aimed at standard therapeutic targets and increased recall intervals. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6(10) : 1645-6.
24. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes C, Martins C, *et al.* Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes* 2014 ; 7(1) : 891.
25. Nilsson GH, Björholt I. Occurrence and quality of anticoagulant treatment of chronic atrial fibrillation in primary health care in Sweden: a retrospective study on electronic patient records. *BMC Clin Pharmacol* 2004 ; 4 : 1.
26. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Anchaisuksiri P, Bassand J-P, Camm AJ, *et al.* Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One* 2016 ; 11(10) : e0164076.
27. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009 ; 102(08) : 268-78.
28. van der Meer FJM, Rosendaal R, Vandenbroucke JP, Ernest Bnet. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 1557-62.
29. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, *et al.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996 ; 348(9025) : 423-8.

30. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2008 ; 179(3) : 235-44.
31. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM, *et al.* Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004 ; 181(9) : 492-7.
32. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc* 2008 ; 33 : S70-1.
33. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013 ; 198(4) : 198-9.
34. HAS. Gestion quotidienne des AVK. HAS, 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/tableau_2_-_sources_messages_cles_avk.pdf (consulté le 05/02/2018).
35. Wilson SE, Costantini L, Crowther MA. Paper-based dosing algorithms for maintenance of warfarin anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2007 ; 23(3) : 195-8.
36. Kim Y-K, Nieuwlaar R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, *et al.* Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8(1) : 101-6.
37. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy. *Chest* 2012 ; 141(2) : e152S-84S.
38. Swarna Nantha Y. Anticoagulant management of atrial fibrillation: the influence of dosing algorithm and recall schedule on time in therapeutic range. *Fam Pract* 2015 ; 32(5) : 514-6.
39. Bernaitis N, Badrick T, Anoopkumar-Dukie S. Dedicated warfarin care programme results in superior warfarin control in Queensland, Australia. *Int J Clin Pract* 2018 ; 72(3) : e13051.
40. McNab D, McKay J, Bowie P. A before and after study of warfarin monitoring in a single region as part of the Scottish patient safety programme in primary care. *Scott Med J* 2015 ; 60(4) : 196-201.
41. AVKCLIC. <https://www.mgform.org/sites-utiles/avkcllc>
42. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, 2014. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information> (consulté le 05/05/2018).
43. HAS. Commission de la transparence. Avis 24 janvier 2018 – warfarine. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826830/fr/coumadine.
44. HAS. Commission de la transparence. Avis 24 janvier 2018 – acéno-coumarol. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826818/fr/sintrom-mini-sintrom
45. HAS. Commission de la transparence. Avis 24 janvier 2018 – fluindione. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826823/fr/previscan-20-mg
46. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Fluindione (Préviscan®) : mises en garde sur le risque d'effets indésirables immunoallergiques. ANSM, 2017. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluindione-Previscan-R-mises-en-garde-sur-le-risque-d-effets-indesirables-immuno-allergiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365(11) : 981-92.
48. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361(12) : 1139-51.
49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010 ; 363(19) : 1875-6.
50. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 ; 365(10) : 883-91.
51. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014 ; 124(12) : 1968-75.
52. Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, *et al.* Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 2014 ; 4(6) : e004301-14301.
53. Lega J-C, Bertoletti L, Gremillet C, Chapelle C, Mismetti P, Cucherat M, *et al.* Consistency of safety and efficacy of new oral anticoagulants across subgroups of patients with atrial fibrillation. *PLoS One* 2014 ; 9(3) : e91398.
54. HAS. Commission de la transparence. Avis 17 décembre 2014 – apixaban. HAS, 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008303/fr/eliquis
55. HAS. Commission de la transparence. Avis 17 décembre 2014 – dabigatran éxtilate. HAS, 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf
56. HAS. Commission de la transparence. Avis 17 décembre 2014 – rivaroxaban. HAS, 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008295/fr/xarelto.
57. HAS. Commission de la transparence. Avis 24 janvier 2018 – rivaroxaban. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826828/fr/xarelto
58. HAS. Commission de la transparence. Avis 24 janvier 2018 – apixaban. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826829/fr/eliquis
59. HAS. Commission de la transparence. Avis 24 janvier 2018 – dabigatran éxtilate. HAS, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826822/fr/pradaxa

Annexe 1

QUESTIONNAIRE

PREMIER CAS

Le patient A est un homme de 77ans, avec une fibrillation auriculaire permanente sans autre antécédent et traité par fluindione (PREVISCAN®). Son INR cible est donc compris entre 2 et 3. Ses résultats d'INR sont stables, ils ont fluctué entre 2,1 et 2,8 sur les 3 derniers mois. Il vient pour son renouvellement d'ordonnance et son examen clinique est sans particularité. Son dernier INR, fait ce jour, est à 2,7.

1/ Dans combien de semaines doseriez-vous le prochain INR ?

2/ Au-dessous de quelle valeur d'INR augmenteriez-vous la posologie de la fluindione (PREVISCAN®) ?

3/ Au-dessus de quelle valeur d'INR diminueriez-vous la posologie de la fluindione (PREVISCAN®)?

4/ Quelle est la probabilité qu'il présente dans l'année :

- un accident vasculaire cérébral (AVC) sous fluindione (PREVISCAN®) ?

- un AVC s'il n'est pas traité par une anticoagulation à dose curative ?

5/ A combien estimez-vous le pourcentage de temps passé en zone thérapeutique de l'INR chez ce patient bien équilibré ?

DEUXIEME CAS

La patiente B est une femme âgée de 65 ans, hospitalisée il y a 4 mois pour une embolie pulmonaire idiopathique, (sans aucun facteur favorisant retrouvé) actuellement traitée par fluindione (PREVISCAN®). Elle n'a pas d'autre antécédent. Son INR cible est compris entre 2 et 3. Sa dose actuelle est de 35 mg (1 + $\frac{3}{4}$ de comprimés) par jour tous les jours.

INR il y a 6 semaines : 2,4

INR il y a 3 semaines : 2,9

Son INR ce jour **lundi** est de 4,4. Elle ne présente pas de saignement extériorisé et se sent bien. Elle n'a pas encore pris sa dose quotidienne. Aucun évènement intercurrent n'explique cette augmentation.

1/ Quelle est la probabilité qu'elle présente dans les 48 heures une hémorragie grave nécessitant une hospitalisation ?

2/ Quelle dose de fluindione (PREVISCAN®) prescrivez-vous pour lundi, mardi, mercredi et jeudi ?

Lundi :

Mardi :

Mercredi :

Jeudi :

3/ Quand contrôlez-vous le prochain INR ?

L'INR de contrôle suivant est à 3,6.

4/ Quelle est votre prescription de fluindione (PREVISCAN®) pour lesjours suivants ?

TROISIEME CAS

1/ Utilisez-vous des référentiels ou des applications pour adapter les doses de fluindione (PREVISCAN®) ou vous basez-vous uniquement sur votre expérience ?

- Je me base uniquement sur mon expérience.
 J'utilise, en plus, des référentiels ou des applications.

- Si vous utilisez des référentiels ou des applications, pouvez-vous indiquer le(s)quel(s) ?

2/ Quel anti-vitamine K (AVK) utilisez-vous le plus chez vos patients ?

- La fluindione (PREVISCAN®)
 La warfarine (COUMADINE®)
 L'acénocoumarol (SINTROM®)

3/ Quel AVK pensez-vous être le plus efficace ?

- La fluindione (PREVISCAN®)
 La warfarine (COUMADINE®)
 L'acénocoumarol (SINTROM®)

4/ Pensez-vous que les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran PRADAXA®, rivaroxaban XARELTO®, apixaban ELIQUIS®) sont au moins aussi efficaces que les AVK ?

- OUI NON

5/ Pensez-vous que les nouveaux anticoagulants oraux sont responsables de plus d'évènements hémorragiques graves que les AVK ?

- OUI NON

6/ Trouvez-vous que la qualité de vie des patients sous les nouveaux anticoagulants oraux est améliorée par rapport aux AVK ?

- OUI NON

A PROPOS DE VOUS

1/ Quelle tranche d'âge vous correspond ?

- De 25 à 34 ans. De 35 à 44 ans. De 45 à 54 ans. 55 ans ou plus.

2/ Etes-vous un homme ou une femme ? H F

3/ Avez-vous une activité universitaire ? OUI NON

4 / Dans quel département exercez-vous ? Calvados Manche Orne

Je vous remercie de votre participation.

Si vous souhaitez recevoir les conclusions de ce travail, envoyez-moi un mail à cette adresse :
 druilhe.l@gmail.com

Annexe 2

Loïc DRUILHE
Interne en Médecine Générale
Département de Médecine Générale
UFR Santé – Université de Caen Normandie

à
Mesdames et Messieurs
Médecins Généralistes Libéraux
De la Basse-Normandie

Madame, Monsieur,

Je suis interne en Médecine Générale à la faculté de Médecine de Caen. Je mène mon travail de thèse sur la gestion des anti-vitamines K (AVK) par les médecins généralistes libéraux en Basse-Normandie. Votre retour d'expérience est le principal objet de cette étude.

Vous trouverez ci-joint un questionnaire me permettant d'évaluer la fréquence des dosages de l'INR et d'étudier l'adaptation des posologies des AVK. Ce questionnaire a été envoyé à tous les médecins généralistes de la région. Pour se faire, il comporte :

- un cas clinique où l'INR est stable ;
- un cas clinique de surdosage ;
- une troisième partie concernant des questions plus générales sur l'anticoagulation.

Ce questionnaire, si vous souhaitez y répondre, vous prendra moins de 5 minutes. Vous trouverez ci-joint, en plus du questionnaire, une enveloppe pré-timbrée pour le retour. Vos réponses seront strictement anonymes.

Si vous le souhaitez, je vous enverrai les résultats de ce travail par mail. Pour cela, il vous suffit de me le demander à l'adresse suivante « druilhe.l@gmail.com ».

En vous remerciant d'avance de votre participation.

Bien cordialement,

Loïc DRUILHE

Annexe 3



UNIVERSITÉ DE CAEN NORMANDIE
CORRESPONDANT INFORMATIQUE ET LIBERTÉS

Caen le 11/01/18

François Girault
Correspondant Informatique et Libertés

à

Monsieur, DRUILHE Loïc

OBJET : Attestation de traitement anonyme

Monsieur,

Vous souhaitez effectuer une enquête auprès de médecins généralistes de la région sur la gestion des AVK et m'avez saisi afin de vérifier la conformité de votre traitement avec la législation en vigueur.

Après instruction de votre dossier et à la lumière des éléments que vous m'avez fourni. Je vous confirme par la présente que ce traitement ne permet aucune identification des répondants, que ce soit directement ou indirectement.

À ce titre aucune démarche liée à la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004 n'est à effectuer.

Je reste néanmoins à votre disposition pour répondre à toute questions relatives à votre demande.

François Girault
Correspondant Informatique et Libertés

Campus 1
Esplanade de la Paix · CS 14032 · 14032 Caen cedex 5
02 31 56 50 20
cil@unicaen.fr
www.unicaen.fr



1 / 1