



**Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen**

**MEMOIRE**

**présenté pour l'obtention du**

**DES de Médecine Interne**

**pour l'année universitaire 2006-2007**

**intitulé**

**EXPERIENCE D'UN CENTRE DE SUIVI ET DE CONSEIL DES  
TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS  
EN MEDECINE DE VILLE**

**présenté par**

**Ygal Benhamou**

Le 11 avril 2007

**Directeur de mémoire : Pr . Hervé Levesque**

## **Introduction.**

### **1. Epidémiologie des traitements anticoagulants.**

Les traitements anticoagulants, longtemps représentés par les héparines non fractionnées et les antivitamines K (AVK) ont fait depuis longtemps preuve de leur efficacité dans de nombreuses affections. A l'heure actuelle, les AVK demeurent les seuls antithrombotiques par voie orale à la disposition des praticiens avec aujourd'hui, du fait du vieillissement de la population, un nombre croissant d'indications posées chez le sujet âgé. Deux tiers des indications relèvent de la cardiologie (valvulopathies, syndromes coronariens, arythmie complète par fibrillation auriculaire) et environ 20% de la maladie veineuse thromboembolique. On estime à environ 600.000 le nombre de patients bénéficiant en France d'un traitement par anti-vitamine K (AVK), soit 1% de la population, ce qui correspond à 17800 patients pour la région Haute Normandie. La principale complication redoutée au cours d'un traitement par AVK est la survenue d'un accident hémorragique qui peut toucher toutes les structures anatomiques, mais plus particulièrement le système nerveux central (hématome intracrânien ou intracérébral), l'appareil digestif (ulcère gastro-duodéal), les muscles (hématome du psoas), les cavités virtuelles (plèvre, péritoine), les membres et les articulations. Il est ainsi défini en fonction du site anatomique de l'hémorragie, des hémorragies dites sévères lorsqu'elles présentent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : localisation intracrânienne ou rétropéritonéale, chute brutale de l'hémoglobémie de 2 g/100 ml ou plus, nécessité d'une transfusion sanguine, nécessité d'une chirurgie d'hémostase et plus généralement tout saignement nécessitant une hospitalisation. Tous les autres types de saignement (épistaxis, gingivorragies) constituent les accidents hémorragiques mineurs.

## **2. Facteurs de risque hémorragique des traitements anticoagulants.**

Les complications hémorragiques sous AVK sont encore trop fréquentes malgré la standardisation de la surveillance biologique par le TP-INR et la meilleure définition des objectifs thérapeutiques. *L'Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy* (1) a bien montré, au sein d'une cohorte de 2745 patients consécutifs traités par AVK, que le risque de décès, de complications majeures et de complications mineures en rapport avec cette thérapeutique était respectivement de 0,25, 1,1 (0.1% par mois de traitement) et 6,2 (0,5% par mois de traitement) pour 100 patients/année ; le risque étant accru après 70 ans ou en cas d'INR supérieur à 4,5. Ces chiffres émanent de centres spécialisés dans la prise en charge des traitements anticoagulants ; ils sont probablement beaucoup plus élevés dans d'autres pays, comme la France où le faible nombre des structures d'éducation et de surveillance ne permet pas un suivi aussi performant. Une méta-analyse regroupant les données de la littérature internationale publiée en 1993, estimait à 4,9 les accidents hémorragiques graves (hémorragies de localisation cérébrale ou rétropéritonéale, nécessitant une hospitalisation ou une transfusion) et à 0,8 les accidents mortels pour 100 patients-année (2). Lorsque ces pourcentages sont appliqués au nombre total de malades traités par les AVK en France, on obtient le chiffre de 4800 décès et de 20000 accidents hémorragiques graves par an imputables à leur utilisation soit 120 décès et 735 accidents hémorragiques graves pour la région Haute-Normandie.

Ces données peuvent s'expliquer par l'existence de nombreux facteurs de risque hémorragiques souvent méconnus ou sous-estimés par les praticiens. Les principaux déterminants de la survenue d'une hémorragie sous AVK bien que différents selon les études peuvent être répartis schématiquement en fonction des caractéristiques personnelles du patient: l'âge avancé (supérieur à 75 ans), les associations médicamenteuses, l'existence de pathologies potentiellement hémorragiques connues ou inconnues (ulcère gastro-duodéal), les antécédents d'hémorragie et d'accident vasculaire cérébral et en fonction des

caractéristiques propres du traitement (la qualité du suivi, de la surveillance du traitement, de l'intensité de l'anticoagulation et de l'observance). Il est ainsi possible de définir des scores de risque de saignement liés au traitement.

*a. Facteurs de risque hémorragique liés au patient.*

Rebecca Beyth (3) a validé dans une étude prospective un index de risque de complications hémorragiques majeures selon la présence ou non d'un ou plusieurs éléments suivants : âge > 65 ans, antécédent d'hémorragie digestive ou d'accident vasculaire cérébral, facteurs de co-morbidité (infarctus du myocarde récent, hématokrite < 30%, créatininémie > 15 mg/l, maladie diabétique). Un risque faible (index = 0), modéré (index entre 1 et 2) ou fort (index >2) était associé à une incidence de complications hémorragiques à 3 mois de respectivement 2 %, 5 % et 23 % et à quatre ans de 3 %, 12 % et 48 %. L'âge doit être considéré comme un facteur de risque hémorragique accru et ce même si certaines études n'observent pas de relation directe entre l'âge et le risque hémorragique (4;5). Dans l'ISCOAT study (1), le risque hémorragique passe après 70 ans de 5,7 à 10,5 % par année/patients, chiffres similaires à ceux constatés par Landerfeld pour qui le risque hémorragique après 65 ans est deux fois plus élevé (6). De nombreux autres facteurs de risque ont fait l'objet de publications tels qu'un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie digestive (7) avec un risque relatif respectif multiplié par 2,3 (8) et 4 (9), avec un risque plus important en cas d'association médicamenteuse : AVK + anti-inflammatoire (RR = 8), AVK + acétaminophène (RR = 4,4), AVK + aspirine ou corticoïdes (RR = 3,8 ou AVK + diverses associations (RR =14,6).

Le travail de Penning-van Best (10) incluant 17000 patients ambulatoires sous anti-vitamine K permet d'apporter des éléments quantitatifs concernant le risque hémorragique des anticoagulants et les facteurs de co-morbidité associés. Les auteurs se sont intéressés aux patients ayant un TP-INR > 6 survenant dans les trois mois d'une anti-coagulation correcte, permettant ainsi d'exclure les difficultés éventuelles de l'équilibration initiale. Ces patients

anti-coagulés de manière excessive (n=300) étaient appariés le jour où leur TP-INR était supérieur à 6 à des sujets témoins (n=302, TP-INR moyen 3,2), c'est à dire des patients correctement anti-coagulés. Dans les deux groupes ainsi constitués étaient étudiés l'indication du traitement anticoagulant, la durée de ce dernier (< 1 an, 1-5 ans, > 5 ans), le type d'AVK utilisé, la compliance, le régime, la consommation d'alcool, les pathologies associées chroniques et stables (insuffisance cardiaque, cancer, hépatopathie, dysthyroïdie), chroniques mais évolutives (insuffisance cardiaque, cancer) aiguës (diarrhée, infection urinaire ou respiratoire, fièvre). L'incidence des épisodes où le TP-INR était > 6 était d'environ 1 pour 1000 jours de traitement par AVK. Si l'indication et la durée du traitement AVK, ne constituaient pas un risque d'excès d'anti-coagulation, le type d'AVK l'était, puisque le risque d'excès d'anti-coagulation était multiplié par 1,9 avec l'acenocoumarol par rapport à la phenprocoumon, plaidoyer supplémentaire pour l'utilisation des AVK à demi-vie longue. Plus intéressants en terme de conséquence préventive, sont les résultats observés en fonction des facteurs de co-morbidité associée. Les seules pathologies chroniques stables associées au risque d'excès d'anticoagulation étaient les hépatopathies chroniques (risque relatif de 2,8) et l'insuffisance cardiaque (risque relatif de 1,6). Une poussée d'insuffisance cardiaque multipliait par 3 le risque de TP-INR supérieur à 6, une diarrhée aiguë par 12,8 et un simple épisode fébrile par 2,9. Bien que ne quantifiant que le risque biologique et non clinique (complication hémorragique), ce travail incite à demander aux médecins généralistes une surveillance accrue chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque ou d'une hépatopathie chronique, mais également en cas d'épisodes intercurrents : fièvre, diarrhée.

*b. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement.*

Le niveau d'anticoagulation semble être le facteur de risque hémorragique le plus important même si il n'a pu être quantifié dans le cadre d'études prospectives. Dans le travail de Hull (11) publié il y a maintenant 20 ans, il était démontré qu'un niveau modéré d'anticoagulation (TP-INR compris entre 2 et 3) était aussi efficace qu'une anticoagulation forte (TP-INR compris entre 3 et 4) pour traiter une thrombose veineuse profonde, mais avec un risque hémorragique multiplié par 2 dans le groupe ayant le niveau d'anticoagulation le plus élevé. Dans une étude cas-contrôle publiée en 1994 (12), le risque d'hémorragie cérébrale doublait pour chaque augmentation de l'INR d'une unité. Ce résultat se retrouve dans l'étude de Berwaerts (8) qui analysait les facteurs de risque d'une hémorragie intra-cérébrale sous AVK et qui objectivait outre l'âge et l'existence d'une hypertension artérielle, le niveau d'anticoagulation (risque relatif de 10,92 pour un TP-INR > 4,5). Dans l'ISCOAT study (1), le pourcentage annuel de complications hémorragiques passait de 4,8% pour un TP-INR compris entre 2 et 3, à 9,5% pour un TP-INR compris entre 3 et 4,5 et à 40,5% pour un TP-INR supérieur à 4,5 soit un risque relatif multiplié chez ces derniers patients par 6.

La prescription d'AVK s'adresse essentiellement à une population de patients poly médicamenteux, chez qui se pose le problème des interactions médicamenteuses avec notamment des prises de médicaments au long cours mais surtout en automédication ou lors d'un événement intercurrent qui augmentent le risque de déséquilibre du TP-INR et potentialise le risque hémorragique. Les molécules concernées sont connues, signalées par les laboratoires et ont fait l'objet d'une mise au point récente par l'AFSSAPS. Certaines associations sont déconseillées du fait du risque hémorragique accru (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, stéroïdes), d'autres sont contre-indiquées (aspirine à plus de 3g / 24 H, miconazole, phénylbutazone, millepertuis : plante utilisée en phytothérapie). Dans tous les cas il faut garder à l'esprit que toute molécule est susceptible de modifier l'équilibre du traitement anticoagulant et que toute nouvelle prescription doit faire rechercher une

interaction éventuelle, envisager une modification de posologie et veiller à une surveillance biologique accrue. Outre la prise conjointe de médicaments, l'alimentation peut également être responsable d'un déséquilibre du TP-INR et doit inciter à rechercher la prise excessive d'aliments riches en vitamine K (abats, avocats, brocolis, carottes, choucroute, choux, épinards, fenouil, foie, laitue ou tomate). En effet, plusieurs études ont montré qu'une alimentation riche en vitamine K était source d'un déséquilibre du TP-INR (13).

Enfin il est important de rappeler que la principale cause de déséquilibre du TP-INR sous AVK est secondaire à une mauvaise compliance. L'observance est toujours difficile à apprécier, mais le dosage sanguin des dérivés des antivitamines K chez les patients bien ou mal équilibrés confirment l'observance thérapeutique médiocre des patients dont l'équilibre du TP-INR est instable (14).

Plus encore que toute autre thérapeutique, et bien qu'il existe comme nous l'avons cité plus haut des scores prédictifs de surdosage, la mise sous AVK doit faire l'objet d'une réflexion au cas par cas, tenant compte du bénéfice attendu (indication) et du risque potentiel (complications hémorragiques avant tout), lui-même lié au terrain (co-morbidité), aux affections intercurrentes et aux patients (co-médication, compliance). Une bonne évaluation des terrains à risque hémorragique, une optimisation de la surveillance et une éducation des patients sont autant d'éléments permettant de réduire le nombre de complications hémorragiques. Rebecca Beyth (15) a ainsi montré dans une étude prospective une réduction significative du nombre de complications hémorragiques grâce à une telle approche, avec un pourcentage de complications hémorragiques passant au sixième mois de 12 à 4,8 % et un pourcentage de TP-INR en zone thérapeutique significativement accru (56% versus 32%).

## **Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants (CSCTA).**

### **1. Expérience des cliniques d'anticoagulants.**

De nombreux pays européens tels que l'Italie, les Pays-Bas et à un degré moindre l'Espagne et la Grande Bretagne ont développé des structures sanitaires publiques ou privées spécialisées dans la gestion des traitements par les AVK appelées «cliniques d'anticoagulants». Ces structures ont pour but de professionnaliser la gestion du traitement par AVK avec une double mission : assurer l'information et l'éducation du patient selon un programme d'enseignement adapté et structurer et planifier la conduite pratique du traitement (adaptation des doses, date des contrôles biologiques). Une des premières "cliniques" de ce genre a été créée en 1949 aux Pays-Bas, où actuellement plus de 70 "cliniques" de ce type suivent environ 80% des patients sous AVK. En Italie, il existe une fédération de cliniques qui regroupe près de 250 centres et surveille plus de 40% des patients sous anti-vitamine K. L'évaluation de la prise en charge des patients sous AVK dans ces structures a été faite dans de nombreux pays en prenant comme critères d'évaluation le temps passé dans la zone thérapeutique d'INR prédéfini (méthode de Rosendaal), le taux de complications thrombotiques ou hémorragiques, et des indices de satisfaction des patients (16;17;18).

Une initiative hospitalière française de création d'une «clinique d'anticoagulants» est née en octobre 1998 à Toulouse. Cette structure conçue conjointement par un service clinique (Médecine Vasculaire) et une unité de biologie (Laboratoire d'Hématologie-Hémostase) était financée par les fonds réservés aux activités médicales nouvelles du CHU de Toulouse. Son fonctionnement utilisait outre les ressources humaines, un logiciel informatique d'aide à la prescription (DAWN AC). A Rouen, en 2002, un "Centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants" (CSCTA) est né de la rencontre entre des médecins de ville (sous l'égide de l'union régionale des médecins libéraux de haute Normandie), des biologistes (au sein de l'association des biologies cliniques de haute- Normandie) et des médecins hospitalo-universitaires (médecine interne, angiologie, hémostase). Ce projet encouragé par l'AFSSAPS



a fait l'objet d'une demande de financement auprès du fond d'aide à la qualité des soins (FAQS) en médecine de ville, géré par l'URCAM (union régionale des caisses d'assurance maladie). Une évaluation externe préalable par l'observatoire régional de la santé (ORS) de haute-Normandie a été réalisée et a permis l'ouverture officielle du centre le 15 avril 2002.

## **2. Présentation du CSCTA.**

Le but de ce Centre n'est pas de se substituer au médecin traitant, comme cela peut être le cas dans les «cliniques d'anticoagulants» développées dans certains pays, mais au contraire d'apporter une aide à la prescription et au suivi des traitements par anti-vitamine K et de proposer à certains patients une éducation spécifique réalisée par une infirmière. La mise en place de cette structure a nécessité au préalable une formation et une information des différents partenaires (patients, médecins traitants, laboratoires d'analyses médicales et personnels du centre). L'éducation dispensée aux patients a permis d'améliorer l'adhésion au traitement. En effet, ce qu'on croit être de la non-observance est en fait le plus souvent une non-adhésion au traitement par manque d'information. Le partenariat établi avec les laboratoires de biologie de ville comprenait la réalisation d'un contrôle de qualité (étape pré-analytique, utilisation de thromboplastine sensible....) dont dépendait la validité et l'homogénéité des valeurs de l'INR. L'utilisation du logiciel informatique d'aide à la prescription DAWN AC déjà utilisé à Toulouse a nécessité à la fois une formation spécifique des médecins et secrétaires du centre mais aussi une informatisation complète des dossiers imposant d'avantage de rigueur dans la définition des indications, la détermination de la durée du traitement et le recueil systématique des complications selon des items standardisés. Au plan pratique, le circuit habituel d'inclusion d'un patient dans le centre émanait d'une démarche propre du médecin traitant après accord du patient qui devait signer un consentement écrit. Un contrat de partenariat (rémunéré à hauteur de 26 euros) avec le centre était alors engagé. Dès lors le TP-INR prélevé par l'infirmière était acheminé dans le

laboratoire de ville habituel du patient, mais le résultat transitait par le CSCTA qui, à partir du logiciel informatique (DAWN AC), transmettait au médecin traitant une proposition d'adaptation de la posologie et la date du prochain contrôle. Ce mode de fonctionnement a été modifié au cours de l'année 2006 et repose d'avantage sur une initiative propre du patient qui après avoir été informé de l'existence du CSCTA par le laboratoire d'analyses médicales, apporte le formulaire standardisé (cf fig ) au médecin traitant. Celui-ci remplit les différents items et adresse un exemplaire au CSCTA. Cette modification de fonctionnement permet de responsabiliser le patient et d'inciter le praticien à participer au programme.

Le fonctionnement du centre est assuré par la présence de 3 médecins travaillant à mi-temps et par une secrétaire présente à temps plein. Le conseil d'administration composé à la fois de médecins de ville, d'hospitaliers, d'hospitalo-universitaires et de représentants des laboratoires de ville se réunit en moyenne 5 fois par an. Les questions logistiques y sont abordées mais également toute la politique de communication et de formation des praticiens libéraux afin d'inciter une plus grande participation au projet .Pour se faire, plusieurs réunions d'information se tiennent dans différents villes de la région avec à chaque fois un contenu scientifique et la présentation des résultats et de cas cliniques concrets de patients suivis au CSCTA. Le centre communique également depuis sa création à l'aide d'une lettre d'information annuelle appelée le «CSCTA news» qui est envoyée à l'ensemble des médecins de Haute-Normandie. Cette lettre comporte à la fois les résultats statistiques du centre, la découverte d'interactions médicamenteuses et des mises au point sur les traitements anticoagulants.

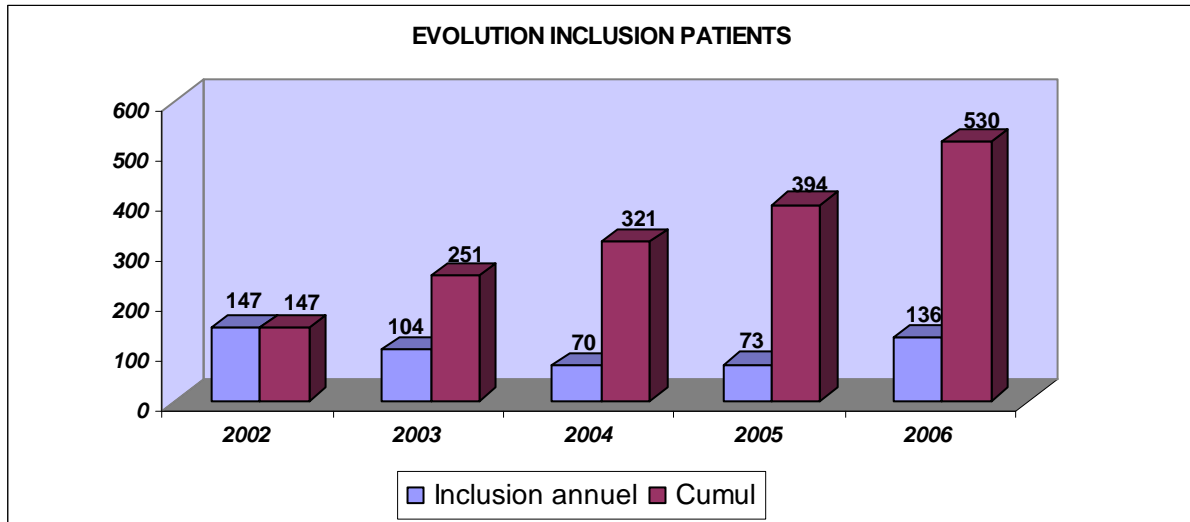
La mission du CSCTA consiste donc à améliorer la prise en charge et le suivi du traitement par AVK afin d'en limiter la morbi-mortalité en faisant participer tous les acteurs concernés allant du patient au médecin traitant en passant par les infirmières et les laboratoires d'analyses médicales. Cette structure n'est cependant qu'un des moyens visant à limiter la iatrogénie liée aux anti-vitamine K. Cependant, l'intérêt de ces structures, hospitalières ou

libérales, doit être évalué. Un financement obtenu en 2002 dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique coordonné par l'équipe de Toulouse, a vu le jour mais les résultats n'ont pas encore été publiés. Voici les résultats obtenus au sein du CSCTA sur l'ensemble de la cohorte de patients inclus depuis l'ouverture jusqu'au 31 décembre 2006.

## Analyses statistiques.

### 1. Caractéristiques démographiques.

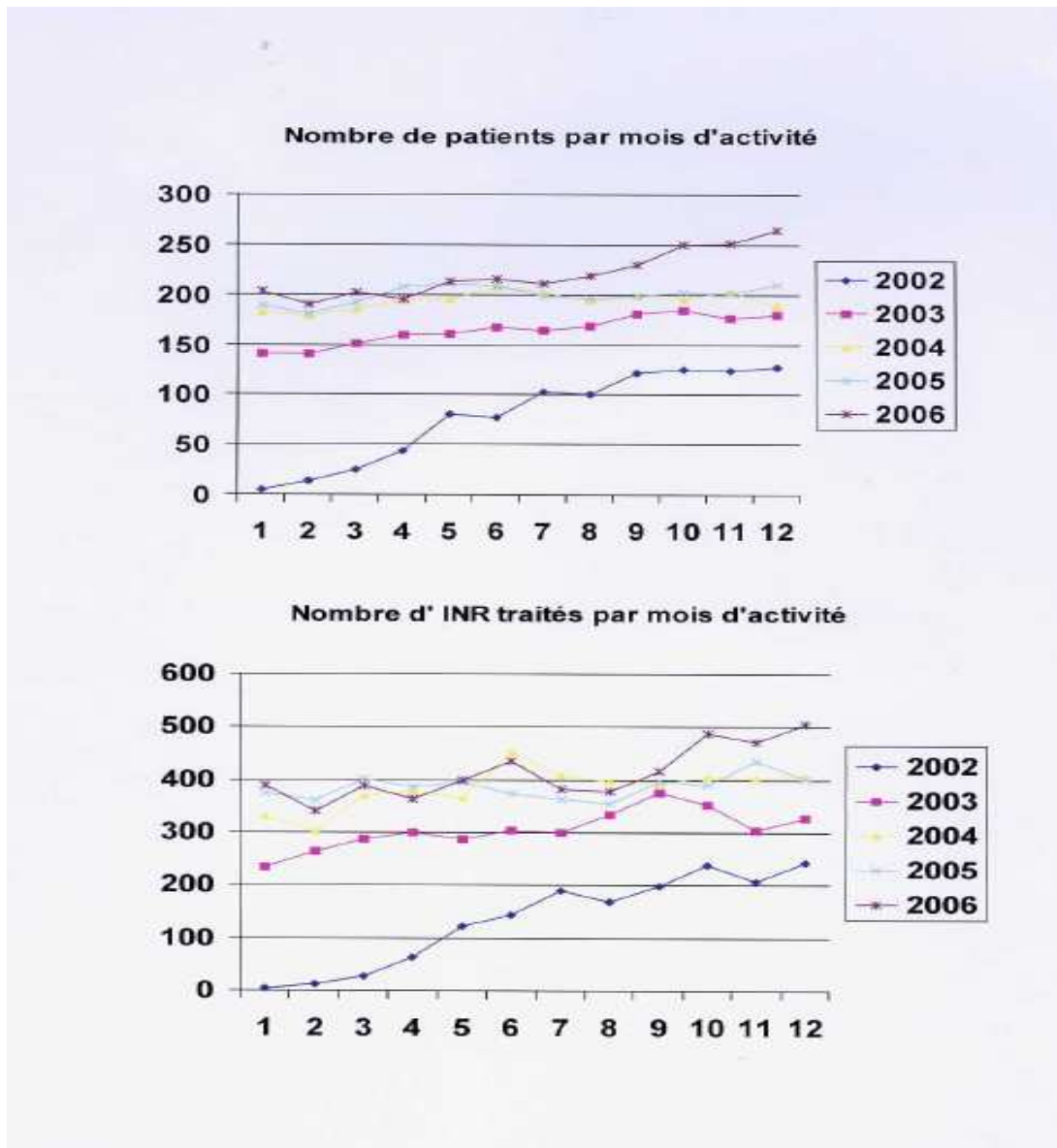
#### a. Inclusion et suivi des patients.



**Figure n°1**

530 patients inclus ont été dénombrés depuis la création du CSCTA ; 73 patients y sont actuellement suivis. 136 patients ont été inclus au cours de l'année 2006 avec notamment 63 patients lors du dernier trimestre de l'année. Ceci peut s'expliquer par la modification de la procédure d'adhésion au CSCTA initiée au cours de la seconde partie de l'année.

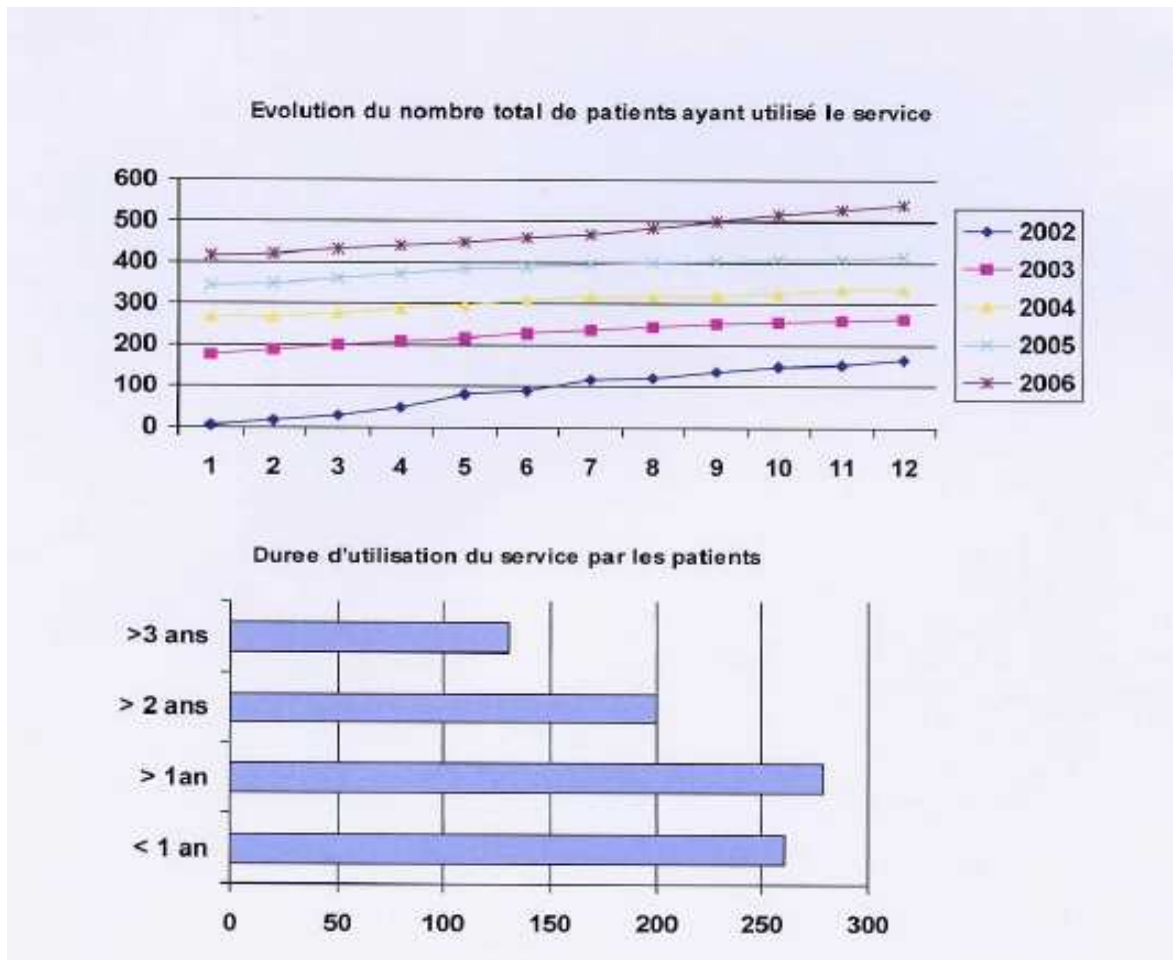
- Nombre de patients suivis/ Nombre d'INR traités



**Figure n°2**

Depuis sa création, 19381 INR ont été réalisés et analysés ; le nombre d'INR traité entre 2002 et 2006 a été multiplié par 2. Les résultats statistiques présentés par la suite émanent de cette «banque d'INR».

- Evolution et durée du suivi des patients



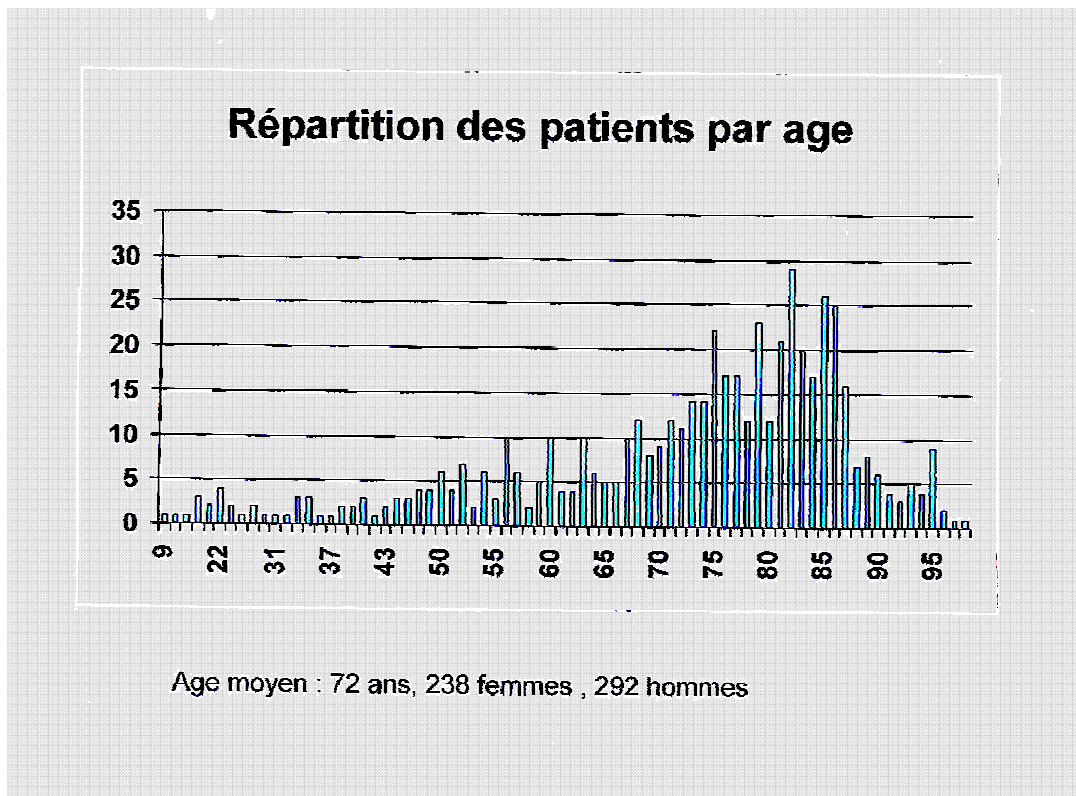
**Figure n°3**

Plus de la moitié des patients ont des traitements longs > 1 an (54%).

Moins de la moitié des patients ont des traitements > 2 ans (37,8%).

¼ des patients ont des traitements > 3 ans.

- Répartition démographique des patients



**Figure n°4**

Au 31 décembre 2006, 530 patients ont été inclus depuis la création du CSCTA

L'âge moyen des patients est de 72 ans.

238 femmes (44.9%) et 292 hommes (55.1%) composent la cohorte de patients.

*b. Indications des traitements par AVK.*

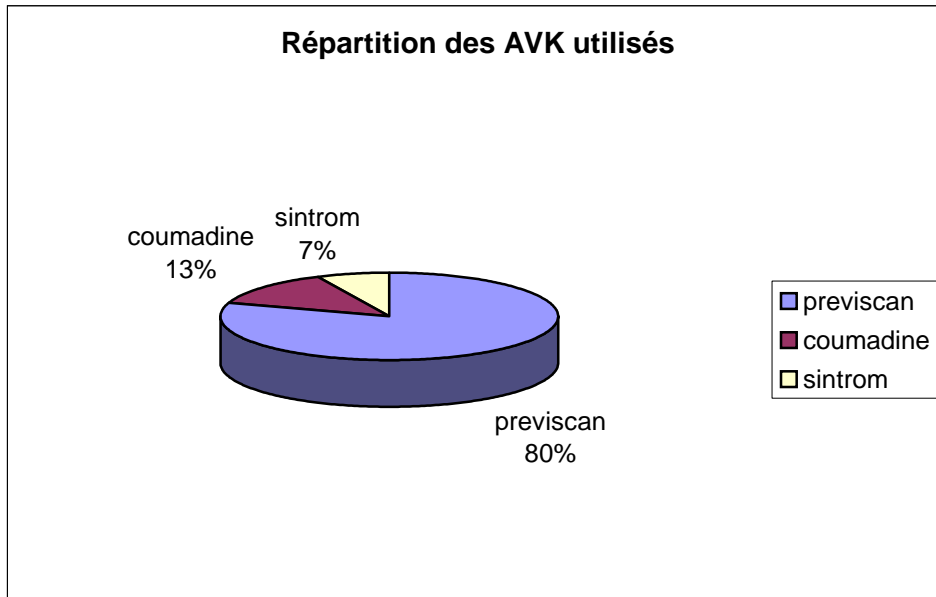
<b>Affection justifiant un traitement AVK</b>	<b>Nombre de patients</b>
Accident vasculaire cérébral	19
Arythmie cardiaque	42
Cardiomyopathie	4
Fibrillation auriculaire	251
Hyperexcitabilité supraventriculaire	6
Infarctus du myocarde	6
Infarctus mésentérique	1
Flutter auriculaire	6
Maladie de l'oreillette	2
Pontage aorto-fémoral	2
Valve aortique mécanique	26
Valve mitrale mécanique	16
Embolie pulmonaire	58
Thromboses veineuses profondes	50
Maladie thromboembolique	26
Thromboses veineuses cérébrales	2
Thromboses artérielles	8
Troubles de l'hémostase	17
Syndromes des antiphospholipides	5
Pathologies autres	9
<b>Total</b>	<b>556</b>

***Tableau n°1***

Au total, 30% des patients relèvent d'une indication d'anticoagulation en rapport avec une pathologie thrombo-embolique et 70% d'une pathologie cardiovasculaire.



- Type d'AVK utilisés

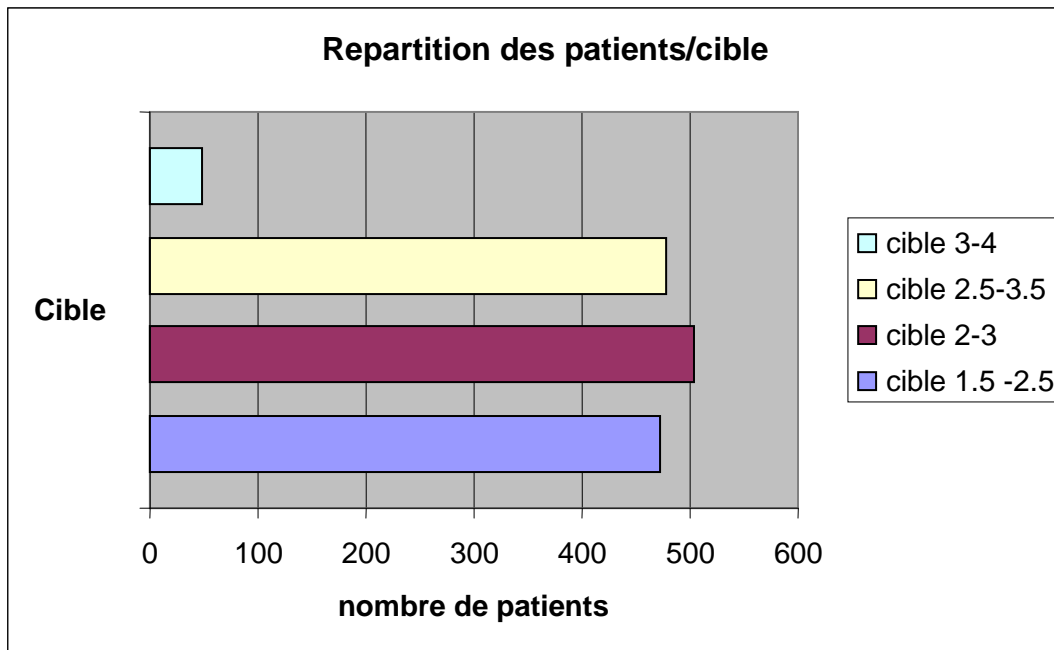


**Figure n°5**

Le Préviscan représente 80% des prescriptions, le sintrom 7% et la coumadine 13%.

## 2. Statistiques analytiques.

### a. Répartition des patients en fonction des INR cibles.



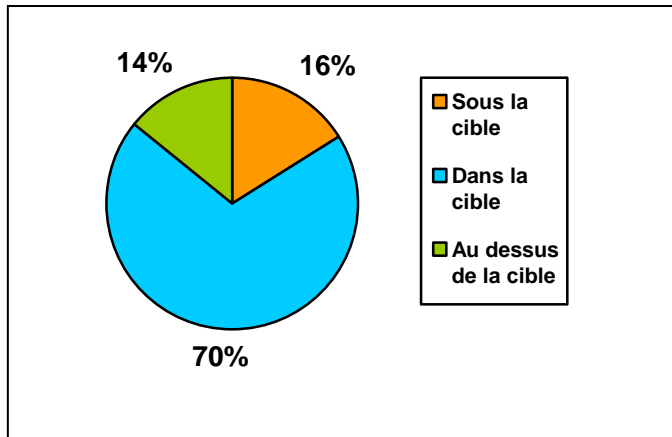
**Figure n°6**

504 patients ont une cible thérapeutique entre 2 et 3 soit 95% des patients du centre.

3% des patients ont une cible comprise entre 3 et 4.

b. Etude de l'équilibration du traitement par AVK

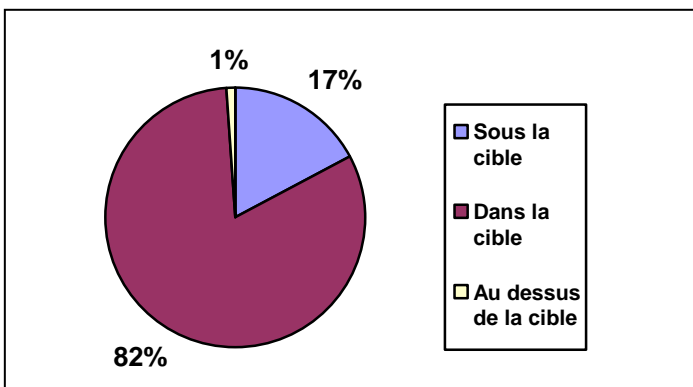
**Cible entre 2 et 3**



**Figure n°7**

Les patients ayant pour cible thérapeutique 2-3 passent 70% du temps dans la cible, 14% temps au dessus de la cible et 16% du temps au dessous.

**Toutes cibles confondues entre 1.5 et 4.5**



**Figure n°8**

Pour une cible thérapeutique entre 1,5-4,5, les patients passent 82% de leur temps dans la cible, 17% au dessus et 1% au dessous. Moins de 1% des patients ont un INR > à 5.

*c. Associations médicamenteuses.*

Spécialités médicamenteuses	nombre
IEC	319
β-bloquants	157
Anti-agrégants plaquettaires	17
AINS	8
Inhibiteurs calciques	77
Statines	139
Hypolipémiants	42
Antiarythmiques	221
Diurétiques	242
Antalgiques	133
Antibiotiques	16
- FluoroQuinolones	3
- β lactamines	5
- Macrolides	4
-	4

**Tableau n°2**

Seuls les principaux médicaments ont été répertoriés ; les spécialités dont le nombre était trop faible ne figurent pas sur ce tableau. La majorité des traitements associés est représentée par des spécialités à visée cardiovasculaire. Les antiagrégants plaquettaires étaient prescrits au long cours chez des patients avec cardiopathie ischémique.

d. Complications du traitement par AVK.

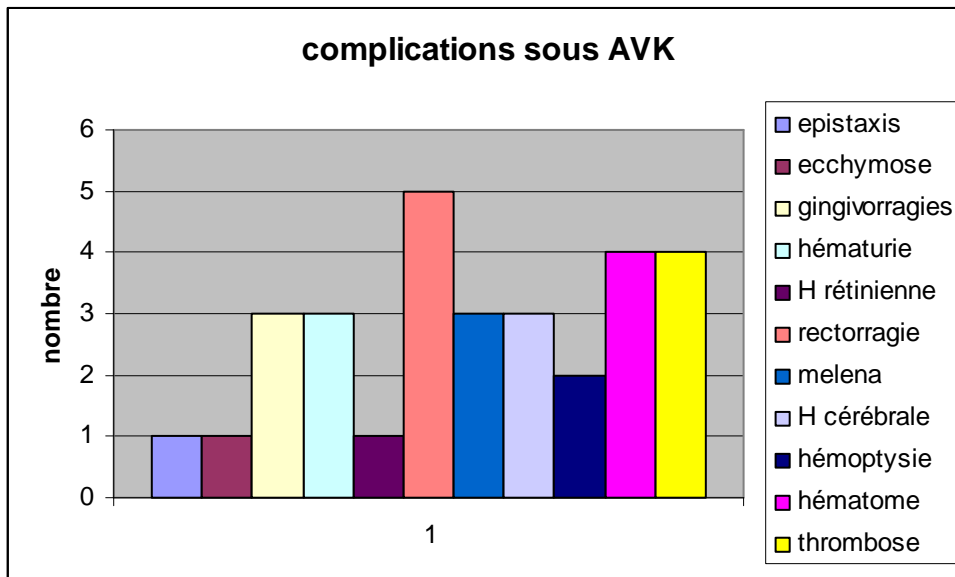


Figure n°9

13% des complications sont en rapport avec des récives thrombotiques.

87% des complications sont dues à la survenue d'hémorragies soit 26 évènements parmi lesquels 7 ont été considérés comme sévères (23%). 4,9 épisodes hémorragiques pour 00 patients année sont retrouvés dont 1,3 épisode hémorragique sévère pour 100 patients année et 3,6 hémorragies mineures.

e. Estimation du coût par patient.

Actuellement, en fonction du budget de fonctionnement du centre et du nombre de patients, l'estimation du coût par patient inclus au CSCTA est de 544 euros hors frais d'analyses médicales. En moyenne, un patient équilibré réalise 19 prélèvements par an soit une somme de 105 Euros. Ainsi un patient suivi par le CSCTA revient par an à 649 Euros.

### 3. Evaluation des médecins et biologistes.

#### a. Suivi du nombre de participants.

Les médecins généralistes sont au nombre de 1600 dans la région Haute-Normandie avec notamment 1162 praticiens dans le 76 et 415 dans le 27.

126 médecins généralistes de Seine-Maritime ont adhéré au CSCTA (10,8%).

87 laboratoires d'analyses médicales sont recensés en Haute-Normandie, soit 67 dans le département de la Seine-Maritime et 20 dans le département de l'Eure. 37 laboratoires du 76 participent au programme du CSCTA soit 55% des laboratoires.

#### b. Questionnaires de satisfaction.

(Les réponses aux questionnaires envoyés)

\* 21 laboratoires (31.3%)

\* 31 médecins (27%)

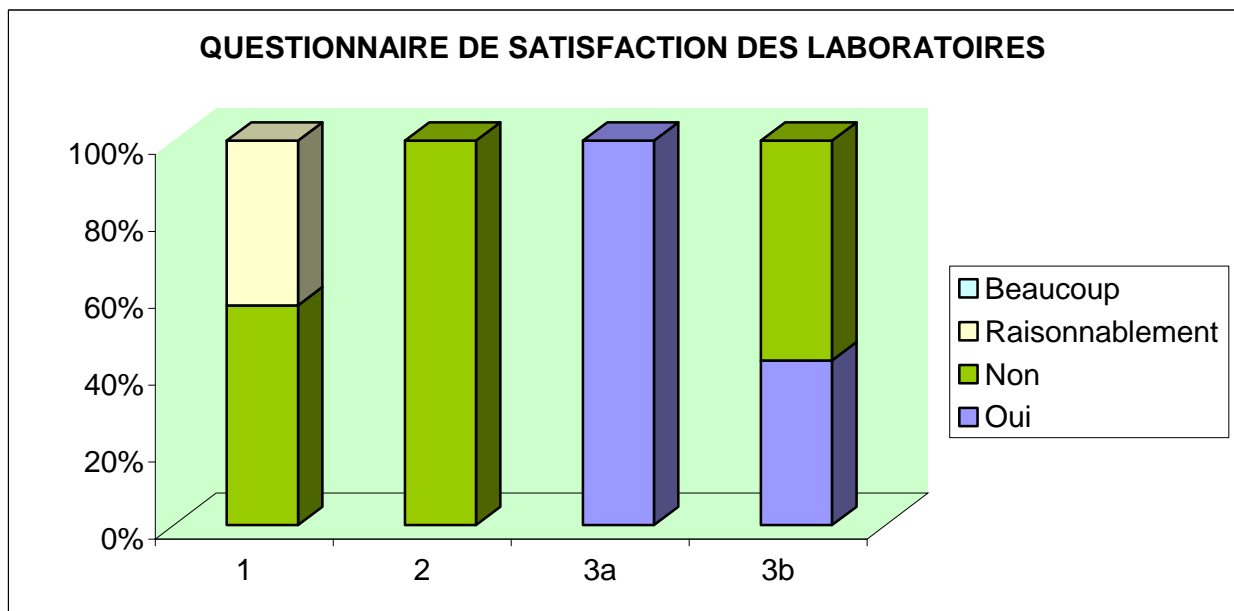
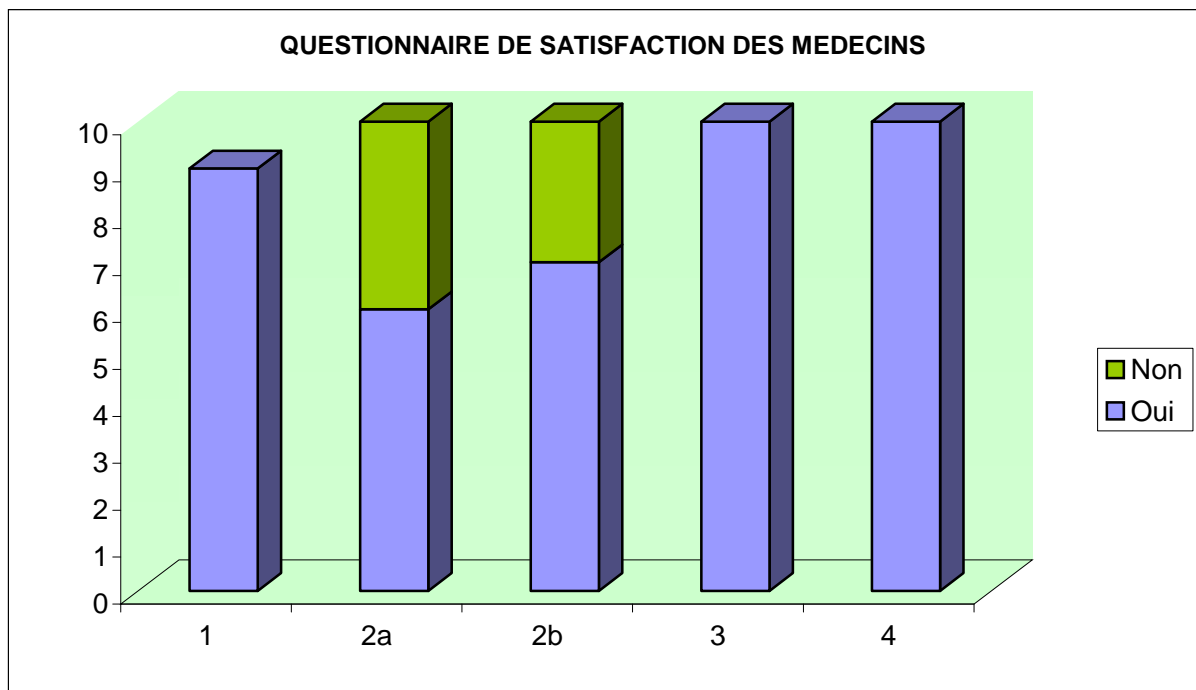


Figure n°11

## Questions posées

- 1** Est-ce que le CSCTA est consommateur de temps
- 2** Avez-vous des difficultés à joindre le CSCTA  
Avez-vous facilement les informations à transmettre au
- 3** CSCTA
- 3a** Pour les patients
- 3b** Pour les prélèvements transmis



**Figure n°12**

## Questions posées

- 1** Les informations envoyées vous paraissent-elles utiles ?
- 2** Vous arrive t'il de déroger à ces informations ?
- 2a** Posologie
- 2b** Date prochain contrôle
- 3** Recevez-vous à temps les résultats  
Le CSCTA vous a-t-il permis de résoudre des difficultés de
- 4** traitement

## **Discussion.**

Depuis la fin des années 90, devant la mise en évidence croissante de l'iatrogénie des AVK, la gestion des anticoagulants est devenue pour la direction générale de la santé une priorité. En effet l'enquête prospective menée au niveau national par les centres de pharmacovigilance a conclu que les trois médicaments les plus impliqués dans des accidents iatrogènes étaient d'abord les AVK puis à un degré moindre les héparines de bas poids moléculaire et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec un nombre d'hospitalisations pour accidents graves liés aux AVK d'environ 18.000. De même, une enquête réalisée à l'initiative de l'AFSSAPS au sein des services de neurochirurgie montre que 10 à 15% des hémorragies intra-cérébrales surviennent chez des patients sous AVK soit environ 1000 accidents.

En 2001, l'AFSSAPS a engagé un programme d'évaluation et de prévention des risques iatrogènes médicamenteux. La première action de sensibilisation a concerné les accidents hémorragiques provoqués par des anticoagulants type Anti Vitamine K (AVK). Les principaux résultats obtenus étaient les suivants :

- 80 % des patients sont informés des risques du traitement, mais plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs de surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne),
- 41% des malades traités ne savent pas qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et 61% au biologiste,
- 50 % des biologistes ignorent l'indication de l'AVK au moment de l'INR.

A la suite de ces résultats alarmants, une étude menée en 2003 auprès des Laboratoires d'analyses médicales a permis de mieux appréhender les conditions réelles du suivi des patients sous AVK. 450 laboratoires avaient été tirés au sort parmi les 3998 laboratoires participant au contrôle national de qualité mis en œuvre par la Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux. Des informations telles que l'âge, l'indication du traitement, le



type d'AVK et les valeurs des INRs étaient recueillies sur les 12 premiers patients consécutifs. Ainsi il a été possible de noter quelques résultats marquants :

- l'âge médian des patients était de 72.6 ans, 25% des patients avaient plus de 78 ans,
- le pourcentage de patients avec un INR < à 2 était de 23.5%,
- le pourcentage de patients avec un INR > à 4.5 était de 4.7%,
- le pourcentage de patients en dehors de la zone thérapeutique 2-4.5 était de 28.2%,
- 46.1% des patients étaient dans la cible 2-3, 25.9% au dessus et 28% au dessous de cette cible,
- Plus de 50% des patients étaient en dehors de leur cible.

Au niveau international, quelques études dont certaines remontent à près de 10 ans, font office de références en matière d'anticoagulation ; Le Travail de Poller (17), mené dans cinq centres européens, montre que l'adaptation centralisée des posologies d'AVK par un système informatique améliore significativement le temps passé dans la zone thérapeutique prédéfinie (63.3% versus 53.2 %). Une approche médico-économique réalisée aux Etats-Unis comparant une prise en charge ambulatoire classique et une prise en charge dans une structure sanitaire spécialisée dans la gestion des traitements par les AVK objective :

- **1.** Un pourcentage significativement accru de patients en zone thérapeutique (avec pour corollaire moins de patients dont l'INR est supérieur à 5 (7% versus 14.7%)),
- **2.** Une réduction du nombre de complications hémorragiques majeures ou mineures (8,1% versus 35%) et du nombre de décès par complications hémorragiques (1,6% versus 3.9%),
- **3.** Une réduction du nombre de complications thrombotiques par sous-dosages thérapeutiques (3,3% versus 11,8%),
- **4.** Une réduction du nombre d'hospitalisations liées aux AVK (5% versus 19%) et du nombre de consultations en service d'urgence (6% versus 22%),
- **5.** Une économie par patients-année de 1600 dollars américains. Une extrapolation au nombre de patients traités par AVK en France conduirait à une somme de près de 1 milliard d'euros.

Plus récemment, une étude multicentrique, observationnelle rétrospective (19) comportant 1445 patients en fibrillation auriculaire recevant une anticoagulation en prévention d'un accident vasculaire cérébral a été conduite aux Etats-Unis, au Canada, en France, en Espagne et en Italie. L'objectif principal était de comparer le contrôle de l'anticoagulation (temps passé dans la zone thérapeutique) en fonction des structures de surveillance locales (cliniques d'anticoagulants en Italie et en Espagne et contrôle par les médecins de ville pour les Etats-Unis, le Canada et la France). Le temps passé dans la zone thérapeutique était statistiquement plus élevé en Espagne et en Italie (69.5% et 64.9%) par rapport aux Etats-Unis, au Canada et en France (58.1%, 62.8%, 59.3%).

Une étude randomisée (20) regroupant 221 patients a comparé la qualité de l'anticoagulation orale (temps passé dans la zone thérapeutique, pourcentage de complications hémorragiques ou thrombotiques et indice de satisfaction des patients) entre une gestion du traitement par une clinique d'anticoagulants et le médecin traitant. Les résultats indiquent qu'il existe une différence significative en terme de temps passé dans la cible thérapeutique entre les 2 modes de surveillance du traitement (82% vs 76% pour les cliniques d'anticoagulants ;  $p= 0.034$ ) et que la fréquence des INR « à haut risque » ( $< 1.5$  ou  $> 5$ ) était plus élevée dans le groupe suivi par le médecin traitant (40% vs 30% ;  $p= 0.005$ ). Aucune différence n'a été retrouvée en termes de complications, probablement due au faible effectif dans chaque groupe. Les patients suivis dans une clinique d'anticoagulants se disaient plus satisfaits que ceux suivis par le médecin traitant ( $p=0.001$ ) avec comme principal déterminant un nombre plus faible de contrôle d'INR dans le groupe « clinique » ( $p=0.001$ ).

Les résultats du CSCTA doivent s'intégrer dans une analyse comparative indirecte avec les différentes données de la littérature et de l'AFFSAPS compte tenu de l'absence de bras contrôle à cette étude. Ainsi un des éléments déterminants dans le suivi du traitement repose sur le temps passé dans la zone thérapeutique et sur le pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique. Les résultats du CSCTA sont supérieurs en matière de temps passé dans la

cible thérapeutique puisque pour des INR cibles entre 2 et 3, les patients passent 70% du temps dans la cible contre 46,1% selon les résultats de l'AFFSAPS et 52% dans l'étude de Poller. Ces chiffres atteignent plus de 82% lorsqu'on prend en compte toutes les cibles confondues (INR entre 1,5 et 4,5). Ces résultats constituent la principale amélioration dans le suivi du traitement par AVK puisque la stabilité de l'anticoagulation est l'élément déterminant dans l'efficacité du traitement permettant de réduire l'incidence des complications hémorragiques et thrombotiques.

D'autre part, la meilleure stabilisation de l'anticoagulation a permis de réduire de façon importante le nombre d'INR supérieur à 5 qui correspond à la limite critique reconnue de survenue de saignements. En effet moins de 1% des patients suivis au CSCTA ont un INR au delà de 5 ce qui est considérablement diminué par rapport aux données de la littérature qui estiment ce pourcentage entre 5 et 14% (6). Or lorsqu'on analyse les facteurs de risque de saignement liés au traitement, l'intensité de l'anticoagulation ressort comme étant le déterminant principal avec un doublement du risque hémorragique à chaque incrément d'une unité du TP-INR.(12).

En termes de complications hémorragiques, les résultats du CSCTA sont superposables à ceux des grandes études concernant les cliniques d'anticoagulants (1). En effet, il a été enregistré depuis la création du CSCTA 26 complications hémorragiques dont seulement 7 ont été considérées comme sévères. Ce qui représente 4,9 épisodes hémorragiques pour 100 patients année, dont 1,3 épisode hémorragique sévère pour 100 patients année et 3,6 hémorragies mineures. L'italian study décrivait des taux de complications hémorragiques sévères et mineures respectivement de 1,1 (0,1% par mois de traitement) et 6,2 (0,5% par mois de traitement) pour 100 patients année. Si on compare nos résultats avec ceux des grandes séries internationales sur les complications hémorragiques sous AVK, (18 ;21 ;22), nous avons 3 à 4 fois moins de complications sévères puisque les estimations faites dans ces séries sont de 4 à 5 pour 100 patients année d'accidents hémorragiques graves. De même, la surveillance du

traitement par le CSCTA a permis de réduire les récurrences thrombotiques d'un facteur 10, puisque les chiffres rapportés dans la littérature sont de 5 à 10 événements thrombotiques pour 100 patients année, or nous avons objectivé 4 thromboses depuis l'ouverture du centre (0,75 pour 100 patients année).

Le corollaire de ces résultats est essentiellement le nombre d'hospitalisations et de décès évités. Actuellement, le nombre d'hospitalisations pour accident hémorragique et de décès imputables aux AVK en France est respectivement de 18000 et de 4800 par an. A l'échelle de la région Haute-Normandie, le traitement par AVK est responsable d'environ 120 décès et 735 accidents hémorragiques graves justifiant d'une hospitalisation. Nous ne disposons pas du nombre exact de patients suivis au CSCTA qui sont décédés suite à un accident lié au traitement (données incomplètement disponibles). Par contre, il est possible d'estimer le nombre d'hospitalisations en rapport avec une complication hémorragique et thrombotique évité au sein de notre cohorte; cette estimation se base sur le taux de complications hémorragiques attendues en se référant aux données de la littérature rapporté au nombre de patients suivis au sein du CSCTA. Les calculs aboutissent à un nombre d'hospitalisations de 5 patients par an au lieu de 32 soit 27 patients hospitalisés de moins par an. En extrapolant ces résultats à l'ensemble de la région si 80% des patients traités étaient suivis au CSCTA comme cela est le cas aux Pays-Bas et en Italie, il y aurait 185 hospitalisations au lieu de 570 soit une épargne de 385 hospitalisations (hospitalisations pour complications hémorragiques essentiellement).

L'amélioration du contrôle de l'équilibration du TP-INR au sein du CSCTA passe néanmoins par une fréquence des prélèvements plus soutenue que celle recommandée par l'AFSAPS. En effet, le délai moyen entre deux contrôles sanguins pour les patients équilibrés suivis au CSCTA est de 19 jours contre 28 jours dans les recommandations nationales. Cette différence équivaut à pratiquer 19,2 contrôles par an au lieu de 14,6 soit un surcoût de 32 euros par an et par patients (prix unitaire d'un TP-INR : 6 Euros). Cette différence de fréquence de contrôle

tient essentiellement au fait que le CSCTA est informé de toutes les modifications du traitement du patient et par conséquent le logiciel informatique intègre automatiquement en fonction des nouvelles associations médicamenteuses la nécessité de rapprocher les contrôles. Par exemple, un patient recevant un traitement antibiotique pour une pneumopathie sera contrôlé pendant la période du traitement plus fréquemment qu'un patient non suivi au centre. D'un point de vue strictement économique, un patient suivi au CSCTA revient actuellement 544 euros par an (frais fixes, frais d'investissement, frais de formation, frais de communication). En y ajoutant le surcoût occasionné par les prélèvements supplémentaires, il est possible d'estimer le «surcoût de revient» annuel d'un patient suivi au CSCTA à 576 euros. Bien évidemment plus le nombre de patients suivis au CSCTA sera élevé et moins le coût par patient sera important. Ce surcoût est à mettre en balance avec le nombre de décès et d'hospitalisations évités par an, malheureusement il existe trop de variables approximatives ( nombre de décès exact dus aux AVK, durée moyenne de séjours en hospitalisation, prix de journée même si la plupart des patients hospitalisés pour une complication liée aux AVK le sont dans des unités de soins intensifs) pour calculer de façon précise le rapport coût/ bénéfice de cette structure. Cependant en appliquant une règle simple de calcul qui prend en compte un prix de journée moyen de 1200 euros ( moyenne entre les prix de journées des services de soins intensifs et des services de médecines conventionnelles) et une durée moyenne de séjours de 7 jours, l'économie réalisée en 2006 par les 27 hospitalisations évitées est de 226800 euros. Or, si on calcule le « coût de revient » du CSCTA pour les 273 patients suivis en 2006, le chiffre de 157248 euros peut être avancé. Ainsi même si le nombre de patients suivis pendant l'année 2006 n'est que de 273, le CSCTA a permis de réduire de 69552 euros le cout annuel lié au traitement par AVK. Bien évidemment l'ensemble de ces calculs est critiquable par l'absence de bras contrôle qui limite l'impact de notre étude et ne permet pas de mettre réellement en valeur l'apport d'une structure de suivi informatisé dans le traitement par AVK.

Parmi les résultats obtenus, la faible participation des médecins traitants de Seine-Maritime (10%) en comparaison au pourcentage des laboratoires d'analyses médicales participant au programme de suivi (55%) est dommageable. Cependant, ces résultats peuvent s'expliquer de différentes façons. Tout d'abord, la différence de nombre entre les praticiens (1162) et les laboratoires (67) fait qu'automatiquement le taux de participation diffère. Deuxièmement, le praticien qui était complètement autonome dans la gestion de l'anticoagulation de ses patients se voit avisé par un logiciel informatique de ce qu'il faudrait faire ; certes, il s'agit d'un conseil mais celui-ci tend à s'ingérer dans la gestion courante de la médecine et nécessite un changement des pratiques médicales. Alors que pour les laboratoires, il s'agit hormis le contrôle de qualité initial requis, d'une simple procédure supplémentaire peu chronophage. A la vue de ces résultats il a été décidé de modifier le mode d'inclusion des patients qui, informés par les laboratoires de l'existence du CSCTA, font la démarche d'en parler à leur médecin traitant et leur demander de remplir la fiche de renseignement fournie par le laboratoire. Cette modification a permis d'accroître le nombre d'inclusion sur l'année 2006 puisque parmi les 130 nouveaux patients, 63 ont rejoint le CSCTA au cours du dernier trimestre de l'année, date à laquelle le changement de procédure s'est mis en place. Nous espérons ainsi pouvoir sensibiliser d'avantage les praticiens et permettre à un plus grand nombre de patients de bénéficier de l'expertise du CSCTA.

## Conclusion

L'ensemble de ces résultats permet d'avoir une estimation chiffrée de la difficulté d'équilibrer le traitement par AVK et de l'impact médico-économique que peuvent avoir les déséquilibres de ce traitement. Nos résultats s'intègrent parfaitement dans un contexte d'amélioration de la qualité des soins fournis aux patients en prenant en compte à la fois l'aspect médical mais également économique de ces traitements répandus. Des structures similaires à la notre semblent nécessaires en France pour répondre à l'offre de soins et nous espérons que les résultats prochains des études randomisées françaises visant à comparer la gestion classique du traitement par AVK par les médecins traitants à celle des cliniques d'anticoagulants donneront un argument supplémentaire à l'émergence de telles structures. Il conviendra alors dans un second temps de convaincre les médecins français jusqu'alors réticents de participer à ces programmes de surveillance comme cela est le cas chez nos voisins italiens et hollandais.

Travailler à l'amélioration du suivi des traitements par AVK doit rester une priorité car ils représentent toujours à l'heure actuelle les seuls anticoagulants oraux disponibles depuis le retrait du marché du Ximegalatran. Ce d'autant que le vieillissement de la population française conduit à une majoration des prescriptions d'AVK et que ces prescriptions s'adressent à une population fragile, polymédicamentée pour laquelle le risque de complications hémorragiques est maximal.

## Références bibliographiques.

1. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Pogi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-8
2. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin optimized outpatient follow-up study group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20..
3. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99
4. Gurwitz GH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1733-6.
5. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Guazzaloca G, Musolesi S, Coccheri S. Oral anticoagulation treatment in the elderly : a nested prospective case-control study. *Arch Intern Med* 2001 ; 160 : 470-8
6. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in out patients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
7. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99
8. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000; 93: 513-21.
9. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, Olsen JH. Hospitalisation of upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulant. *Thromb Haemost* 2001 : 86: 653-8.
10. Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Striker BHC. Characteristic of anticoagulant therapy and comorbidity related to overcoagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86 : 569-74
11. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-81
12. Hylek EM, Singer DE. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-902. Risk factors for intracranial haemorrhage in outpatients taking warfarin.



13. Kalra PA, Cooklin M, Wood G, O'Shea GM, Homes AM. Dietary modification as cause of anticoagulation instability. *Lancet* 1988; 3: 803.
14. Kumar S, Haigh JR, Rhodes LE, Peaker S, Davies JA, Roberts BE, Feely MP. Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1989; 62: 729-32
15. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(9):687-95.
16. Bussey HI, Rospond RM, Quandt CM, Clark GM. The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 214-9
17. Poller L, Schiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A, Jespersen J. Multicenter randomised study of computer anticoagulant dosage. European concerted action on anticoagulation. *Lancet* 1998; 352: 1505-9.
18. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-7.
19. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Liceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy. The ISAM study. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:73-7.
20. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: A randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169: 293-8.
21. Mark N. Levine, Gary Raskob, Seth Landefeld, and Clive Kearon Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment *Chest* 2001; 119: 108 - 121.
22. Mark N. Levine, Gary Raskob, Rebecca J. Beyth, Clive Kearon, and Sam Schulman Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest*, Sep 2004; 126: 287S - 310S.



