

Effacité et sécurité des antivitamines k dans la prévention thromboembolique au cours de la fibrillation atriale : apport du temps passé dans l'intervalle thérapeutique

Effectiveness and safety of vitamin k antagonists in thromboembolic prevention in atrial fibrillation: contribution of time spent in therapeutic range

Lobna Laroussi^{1,2}, Afef Ben Halima, Farouk Abcha^{1,2}, Emna Bennour^{1,2}, Ons Loukil^{1,2}, Ikram Kammoun^{1,2}, Faouzi Addad^{1,2}, Sonia Marrakchi^{1,2}, Salem Kachboura^{1,2}

1. University of Tunis El Manar, Faculty of Medicine, 1006, Tunis, Tunisia

2. Abderrahmen Mami Hospital, department of cardiology, 2080, Tunis, Tunisia,

Résumé

Introduction: Les antivitamines K (AVK) constituent le traitement de référence de la prévention du risque thromboembolique au cours de la FA. L'efficacité et la sécurité de leur prescription sont directement corrélées au temps passé dans la zone thérapeutique cible ou TTR (Time in Therapeutic Range).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'anti coagulation par les AVK par le calcul du TTR et de rechercher les facteurs prédictifs de la qualité de l'anticoagulation par les AVK.

Méthodes: Notre avons mené une étude prospective, descriptive, longitudinale et monocentrique colligeant 60 patients suivis pour FA non valvulaire sous AVK dans le service de cardiologie du CHU Abderrahmen Mami. Le recrutement des patients a été conduit entre janvier 2015 et avril 2015. Chaque patient a été suivi pendant 12 mois et le TTR a été calculé par la méthode de Rosendaal.

Résultats: L'âge moyen de nos patients était de 65,5 ans +/- 10,5 ans avec une prédominance féminine (65%). Les scores médians (intervalle interquartile) CHA2DS2VASc, HASBLED et SAMETT2R2 étaient respectivement de 3 (2-4), 2 (2-3) et 2 (1-2) points. Le nombre total d'INR recueillis était de 893 tests. Le nombre moyen d'analyses était de 14,9 analyses/ patient. Le délai médian observé entre deux mesures d'INR était de 24,8 jours. Seulement 43,1 % des INR recueillis étaient situés dans la zone thérapeutique cible. Le TTR moyen était de 53 % +/- 16,6. Trois-quarts des patients avaient un TTR inférieur à 65%. Aucun événement thromboembolique n'a été noté. Huit patients ont présenté une hémorragie pendant la période de suivi. A l'analyse multivariée, 3 facteurs prédisaient de façon indépendante la qualité de l'anticoagulation (TTR > 65%) : un score de HASBLED < 3, la présence de dyslipidémie, un intervalle long entre les mesures d'INR. Le score SAMETT2R2 ne prédisait pas la qualité de l'anticoagulation par l'acénocoumarol.

Conclusion: Les données de notre étude suggèrent que la gestion des AVK dans notre centre n'est pas très satisfaisante. Des efforts sont donc nécessaires concernant l'équilibre du traitement par AVK et sa surveillance. D'autre part, l'identification des individus à risque accru de labilité de l'INR peut être un argument supplémentaire pour la prescription des nouveaux anticoagulants oraux.

Mots-clés

Fibrillation atriale, antivitamines K, Time in Therapeutic Range, acénocoumarol, qualité de l'anticoagulation

Summary

Background: Vitamin k antagonists (VKA) are the reference treatment for preventing the thromboembolic risk of atrial fibrillation (AF). The effectiveness and safety of their prescription are directly correlated to the time spent in the therapeutic range or TTR (Time in Therapeutic Range). In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of anticoagulation by VKA by calculating the TTR and to identify predictors of high-quality of oral anticoagulation.

Methods: Our study was prospective, descriptive, longitudinal and monocentric including 60 patients followed for non-valvular AF under VKA in the cardiology department of Abderrahmen Mami hospital. Patient recruitment was conducted between January 2015 and April 2015. Each patient was followed for 12 months and the TTR was calculated using the Rosendaal method.

Results: The mean age of our patients was 65.5 years +/- 10.5 years with a female predominance (65%). The median scores (interquartile range) CHA2DS2VASc, HASBLED and SAMETT2R2 were respectively 3 (2-4), 2 (2-3) and 2 (1-2) points. The total number of INR collected was 893 tests. The average number of analyzes was 14.9 analyzes / patient. The median time observed between two INR measurements was 24.8 days. The percentage of INR between 2 and 3 was 43.11%. The mean TTR was 53% ± 16.6. Three quarters of the patients had a TTR less than 65%. No thromboembolic events were noted. Eight patients had bleeding complications during the follow-up period. In the multivariate analysis, 3 factors independently predicted the quality of anticoagulation (TTR > 65%): a HASBLED score < 3, the presence of dyslipidemia, a long interval between INR measurements. The SAMETT2R2 score did not predict the quality of anticoagulation with acenocoumarol.

Conclusion: The data from our study suggest that the management of VKA in our center is not very satisfying. Efforts are needed regarding the balance of VKA treatment and its surveillance. On the other hand, the identification of individuals at increased risk of lability of INR may be an additional argument for prescribing new oral anticoagulants.

Keywords

Atrial fibrillation, vitamin k antagonists, Time in Therapeutic Range, acenocoumarol, quality of anticoagulation

Correspondance

Abderrahmen Mami Hospital, department of cardiology, 2080, Tunis, Tunisia
email: Lobna_laroussi@hotmail.com

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est une maladie fréquente affectant 1 à 2 % de la population [1,2].

Elle multiplie par 5 le risque d'évènements thromboemboliques [3]. Les anticoagulants oraux et en particulier les antivitamines K (AVK) constituent le traitement de référence pour la prévention d'accidents thromboemboliques, permettant de réduire de 60 % l'incidence des accidents vasculaires [4,5]. En revanche, leur potentiel iatrogénique est très élevé. Les hémorragies sous AVK sont la première cause d'accidents iatrogènes en France. De plus, l'incidence annuelle des saignements majeurs liés aux AVK est de 7%, avec 1% d'issues fatales (5000 décès / an) [6].

L'efficacité et la sécurité des AVK sont fortement influencées par le temps passé dans l'intervalle thérapeutique TTR (Time in Therapeutic Range), [7,8]. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la qualité de l'anticoagulation orale par AVK chez des patients en FA non valvulaire en calculant le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR)

MÉTHODES

Population de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective et mono centrique ayant inclus 60 patients successifs suivis au service de cardiologie du CHU Abderrahmen Mami pour FA non valvulaire sous AVK. Nous avons inclus tous les patients ayant un âge \geq 18 ans, une FA non valvulaire documentée permanente ou paroxystique avec une indication à l'anticoagulation, traités par AVK (Sintrom: Acénocoumarol) depuis au moins 3 mois et avec un INR cible entre 2 et 3 [9]. Les patients ayant une contre-indication aux AVK, une FA valvulaire et les femmes enceintes n'ont pas été inclus dans notre étude.

Nous avons exclu de notre étude les patients n'ayant pas eu de contrôle INR pendant plus que 3 mois consécutifs ou ayant un nombre d'INR disponibles pour le calcul du TTR inférieur à 6 ou ayant arrêté la prise des AVK.

Définitions

Les score CHA₂DS₂VASc et de HASBLED ont été calculés pour chaque patient inclus afin d'estimer le risque thrombotique et hémorragique.

Le score SAME-TT₂R₂ [Tableau 1] : En 2013, Apostolakis et al ont établi le score SAME-TT₂R₂ pour identifier les patients qui sont susceptibles d'atteindre un TTR optimal [10]. Les recommandations européennes de la FA publiés en 2016 préconisent l'utilisation de ce score pour aider à identifier les patients susceptibles d'atteindre un TTR convenable après prescription des AVK [9]. Si ce score est compris entre 0 et 2, le TTR prévisible sera supérieur à 70%. En revanche si ce score

est au-delà de 2, l'INR risque d'être plus labile et donc la survenue de complications serait plus élevée.

Tableau 1 : le score SAMETT₂R₂ [10]

Lettre	Facteur de risque	Score attribué
S	Sexe féminin	1
A	Age < 60 ans	1
Me	Antécédents Médicaux (au moins 2 des facteurs suivants : HTA, diabète, coronaropathie, artériopathie, insuffisance cardiaque, AVC, pathologie pulmonaire, hépatique ou rénale)	1
T	Traitement pouvant avoir une interaction (Ex : amiodarone)	1
T	Tabac	2
R	Race non caucasienne	2

Protocole de l'étude

Le traitement par les AVK a été contrôlé par un dosage mensuel de l'INR avec comme INR cible entre 2 et 3. La surveillance a été faite par prélèvement sanguin régulier chaque mois, patient non à jeun, le matin, de préférence au même laboratoire d'analyse.

En fonction des résultats de l'INR, le traitement était :
Équilibré : La posologie d'AVK a été maintenue jusqu'au contrôle suivant ;

Déséquilibré : Dans ce cas les causes de sous ou de surdosage ont été recherchées et contrôlées avec ou sans changement de dose. S'il y a un changement de dose, l'INR est mesuré 3 jours après, puis 1 à 2 fois/semaine jusqu'à stabilisation puis 1 fois/mois.

Pour chaque patient, le TTR a été calculé selon la méthode de Rosendaal [9].

Nous avons choisi un TTR > 65% comme un marqueur d'une bonne qualité de l'anticoagulation sous acénocoumarol. Ce seuil a été choisi comme référence en se basant sur l'étude ACTIVE W [12].

Les patients inclus dans notre étude ont été répartis en deux groupes selon la valeur du TTR : Groupe A (TTR < 65%) composé de 45 patients (75%) et groupe B (TTR \geq 65%) composé de 15 patients (25%).

Critères de jugement primaire et secondaire

Le critère de jugement primaire était le calcul du temps passé dans la zone thérapeutique ou TTR selon la méthode proposée par Rosendaal [9].

Le critère de jugement secondaire correspondait à l'analyse de la qualité de l'anti coagulation par AVK.

Evaluation des complications hémorragiques et thromboemboliques

Les complications hémorragiques compliquant le traitement anticoagulant sont classées selon la définition du BARC « Bleeding Academic Research Consortium ».

Les complications thromboemboliques sont dominées par l'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire. Elles peuvent aussi intéresser les artères des membres ou des viscères pouvant entraîner la gangrène par ischémie du membre ou l'infarctus du viscère

Analyse statistique :

A l'aide du logiciel informatique SPSS, version 20, ont été calculées : des fréquences pour les variables qualitatives, ainsi que des moyennes, des écarts types, des médianes et des intervalles inter-quartiles (IIQ) pour les variables quantitatives. Pour les comparaisons de variables qualitatives nous avons utilisé le test de Chi² de Pearson ou le test de Fisher. Pour la comparaison des variables quantitatives, nous avons utilisé le test t de Student et l'analyse de la variance (Anova) en cas de distribution normale et les tests de Mann Withney et de Kruskal Wallis en cas de distribution non gaussienne. Pour l'analyse multivariée nous avons utilisé la régression logistique binaire avec inclusion des variables avec un $p < 0.2$ à l'analyse univariée. Pour chaque test, une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

RÉSULTATS

Population de l'étude

Entre janvier 2015 et avril 2015, 60 patients consécutifs ont été inclus dans notre étude. Chaque patient a été suivi pendant 12 mois.

L'âge moyen était de 65,5 ans \pm 10,5 ans (39 ans à 86 ans). Le quart des patients (n=15) étaient âgés au-delà de 70 ans et 65 % (n=39) des patients étaient de sexe féminin. L'hypertension artérielle était présente chez 78,3% (n=47) des patients, 46,7% (n=27) étaient dyslipidémiques et 23,3 % (n=14) diabétiques.

La FEVG médiane était de 55% avec des extrêmes allant de 25% à 75%.

Le score CHA2DS2-VASc médian était de 3 [1-6]. Le score minimal était de 1 et le score maximal était de 6. Soixante et onze pourcent des patients étaient à haut risque thromboembolique (CHA2DS2-VASc \geq 2 pour les hommes et \geq 3 pour les femmes). Le score de HASBLED médian était de 2 [0-4]. Quarante-cinq pourcent de la population d'étude (27 patients) avaient un risque hémorragique élevé (score HASBLED \geq 3).

La médiane du score SAMETT2R2 était de 2 [0-4]. Cinquante-trois pour cent des patients (32 patients) avaient un score SAMETT2R2 \geq 2.

Analyse des INR :

Le nombre total d'INR recueillis était de 893 sur une période de 12 mois.

Le nombre moyen d'analyses était de 14,9 analyses/patient (minimum : 9 analyses et maximum 26 analyses). Le délai médian observé entre deux mesures d'INR était de 24,8 jours. Nous avons trouvé que 43.1 % des INR recueillis étaient situés dans la zone thérapeutique cible (INR entre 2 et 3). La répartition des INR selon les différents intervalles est représentée par la figure 1.

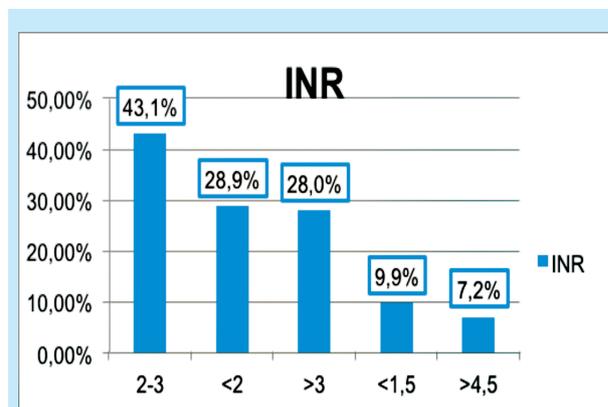


Figure 1: Répartition des INR selon les différents intervalles

Analyse du TTR :

Le TTR moyen était de 53 % \pm 16,6. Le TTR minimal était de 25,3% et le TTR maximal était de 94,0%. Trois-quarts (n=45) des patients avaient un TTR inférieur à 65% [figure 2].

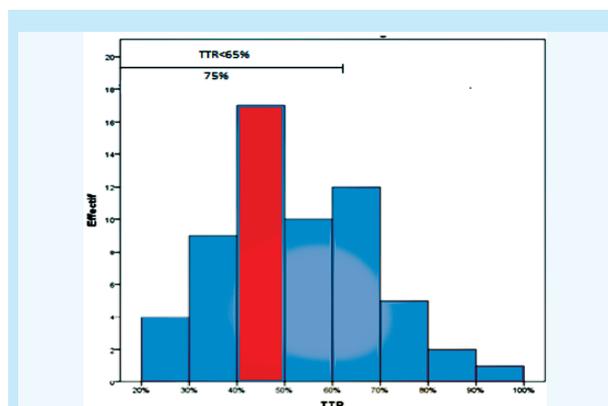


Figure 2: Histogramme des fréquences du TTR dans la population générale et proportion des patients ayant un TTR < 65%

Le pourcentage moyen de temps passé au-dessus (INR > 3) et au-dessous de l'INR cible (INR < 2) était respectivement de 25,6% et 21,4%. Les patients avaient un haut risque de saignement (INR > 4,5) pendant 3,6% du temps et un haut

risque thromboembolique (INR<1,5) pendant 4,6% du temps [figure 3].

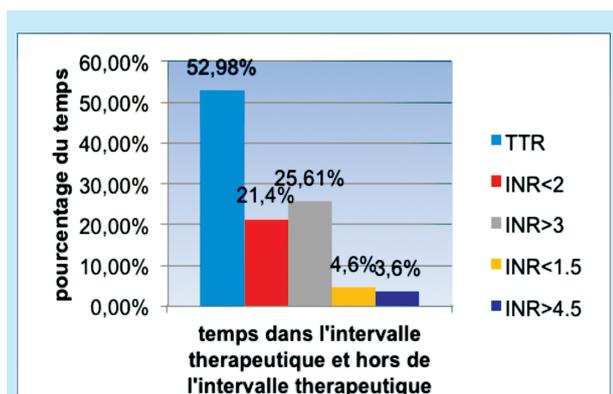


Figure 3: Répartition de la population dans l'intervalle thérapeutique et hors de l'intervalle thérapeutique

Facteurs prédictifs de la qualité de l'anticoagulation par les AVK

Concernant les facteurs prédictifs d'une anticoagulation efficace (TTR>=65%), cinq variables avaient en analyse univariée un $p < 0,2$: la présence de dyslipidémie, l'utilisation de statines, un score de HASBLED<3, la durée entre deux mesures d'INR et le nombre de mesures d'INR.

Le score SAMETT2R2 n'était pas capable de prédire la qualité de l'anticoagulation par l'acénocoumarol.

A l'analyse multivariée, 3 facteurs prédisaient de façon indépendante la qualité de l'anticoagulation (TTR>65%): un score de HASBLED<3 (OR=7,95, 95% IC 1,44-43,85; $p=0,017$), la présence de dyslipidémie (OR:5,39, 95% IC 1,16-24,97; $p=0,031$), un intervalle long entre les mesures d'INR (OR:1,21, 95% IC 1,04-1,4; $p=0,012$) [Tableau 2].

Tableau 2 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la qualité de l'anticoagulation par les AVK

Variable	OR	95% IC	P
La dyslipidémie	5,39	1,16-24,97	0,031
L'intervalle entre les mesures d'INR	1,21	1,04-1,4	0,012
Le score de HASBLED <3	7,95	1,44-43,85	0,017

Corrélation entre le TTR et la survenue d'événements thromboemboliques et hémorragiques

Durant la période de suivi de 12 mois, aucun événement thromboembolique n'a été noté.

Huit patients ont présenté une hémorragie pendant la période de suivi soit une incidence de 13,3%. Le TTR moyen de ces patients était de 60,9% \pm 12,29% (45%-78%).

La répartition de ces événements hémorragiques selon la classification BARC était comme suit :

Dans six cas, l'hémorragie a été considérée comme minime ne nécessitant pas une consultation médicale (BARC 1).

Dans deux cas, l'hémorragie a été considérée plus grave nécessitant une hospitalisation et une majoration des soins mais sans recours ni à une transfusion ni à une intervention chirurgicale (BARC2).

- Un hématome de la paroi abdominale chez une patiente ayant nécessité une exploration par scanner et une hospitalisation pour surveillance. Le TTR moyen de la patiente était à 57,4%. Le pourcentage moyen de temps passé au-dessus de l'INR cible (INR>3) était de 22,4% et la patiente avait un haut risque hémorragique pendant 4,5% du temps de suivi.

-un épisode de rectorragies n'ayant nécessité ni transfusion ni prise en charge en réanimation. Le TTR moyen du patient était à 69,1%. Le pourcentage moyen de temps passé au-dessus de l'INR cible (INR>3) était de 25,1%.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée concernant la répartition des événements hémorragiques (8,9% dans le groupe A versus 26,7% dans le groupe B; $p=0,098$).

DISCUSSION

Dans notre étude le TTR moyen calculé était de 53,0% \pm 16,6. Seulement 25% des patients avaient un TTR>65%. Durant la période de suivi de 12 mois, aucun événement thromboembolique n'a été noté. Huit patients ont présenté une hémorragie pendant la période de suivi soit une incidence de 13,3%.

Trois facteurs prédisaient de façon indépendante la qualité de l'anticoagulation (TTR>65%): un score de HASBLED<3, la présence de dyslipidémie et un intervalle long entre les mesures d'INR

Evaluation de la qualité de l'anticoagulation par les AVK dans la fibrillation atriale non valvulaire

Dans notre étude, nous avons choisi comme moyen pour évaluer l'efficacité du traitement AVK, le calcul du TTR et qui représente le moyen le plus fiable pour évaluer la qualité de l'anticoagulation d'un patient sous AVK. La méthode choisie pour le calcul du TTR était l'interpolation linéaire de Rosendaal qui est la méthode de référence utilisée par la majorité des études.

Le tableau 3 rapporte les différentes valeurs de TTR retrouvées dans les études en précisant à chaque fois la molécule utilisée et la méthode utilisée pour le calcul du TTR.

Dans toutes ces études évaluant la qualité de l'anticoagulation en utilisant le TTR, l'antivitamine K le plus fréquemment utilisé était la warfarine.

En effet, La warfarine est utilisée plus fréquemment que

Tableau 3 : tableau récapitulatif des différentes études évaluant la qualité de l'anticoagulation par les AVK (calcul du TTR)

Etude	Molécule utilisée	Méthode de calcul du TTR	Valeur du TTR moyen
Etude internationale ISAM[13]	Warfarine(Etats-Unis,Canada,Italie) Acénocoumarol(Espagne) Fluindione (France)	Rosendaal	59,3% en France 58 % aux États-Unis, 63 % au Canada 65 % en Espagne 70% en Italie.
SPORTIF-V [7]	Warfarine	Rosendaal	68%
SPORTIF III [14]	Warfarine	Rosendaal	66%
ACTIVE-W[12]	Warfarine	Rosendaal	63,4%
AMADEUS[13]	Warfarine	Non précisé	63%
RE-LY [17]	Warfarine	Rosendaal	64%
ROCKET-AF[18]	Warfarine	Rosendaal	55%
Aristotle[19]	Warfarine	Rosendaal	62,2%
ENGAGEAF TIMI 48[20]	Warfarine	Rosendaal	64,9 %
Etude de cotté et al[21]	Warfarine (Italie, Royaume-Uni) fluindione (France) phenprocoumon (Allemagne)	Rosendaal	Italie 66 % Royaume-Uni 72.6% France 66.2% Allemagne 65.3 %
Notre étude	Acénocoumarol	Rosendaal	52,98%

l'acénocoumarol en raison de sa demi-vie plus longue (36 h), procurant théoriquement une anticoagulation plus stable et évitant les fluctuations du facteur VII pouvant survenir pendant le traitement par l'acénocoumarol (demi-vie 10h).

Corrélation entre le TTR et la survenue d'événements thromboemboliques et hémorragiques :

Le rapport bénéfice/risque optimal du traitement par AVK est dépendant du temps passé dans la zone cible d'INR [7,21]. Une méta-analyse menée par Wan et al[21], a montré que dans la plupart des études évaluant l'anticoagulation dans la FA, le TTR était très variable allant de 29 à 75 %. Il existe une relation linéaire entre la valeur du TTR et l'incidence des événements ischémiques et des hémorragies telle que pour toute augmentation de 7 % du TTR, le risque hémorragique diminue de 1 pour 100 patients par an et que, pour toute augmentation de 12 % du TTR, le risque embolique diminue de 1 pour 100 patients par an. Dans cette méta-analyse, le TTR optimal devrait être d'au moins 70 %. Dans une sous-étude de l'essai ACTIVE W[12], les patients ayant un TTR > 65 % présentaient un taux d'AVC significativement moins élevé que les patients traités avec une association d'acide acétyl salicylique et de clopidogrel. Inversement, les taux d'AVC étaient équivalents entre chez 50 % de patients ayant un TTR < 65 %.

Dans notre étude, nous avons choisi un TTR < 65% comme un marqueur d'un mauvais contrôle de l'anticoagulation sous acénocoumarol.

Trois-quarts des patients avaient un TTR<65%. Cela signifie qu'une proportion importante de nos patients étaient exposés à un risque accru d'événements

thromboemboliques et hémorragiques.

Aucune relation statistiquement significative entre le niveau de TTR et la survenue d'événements hémorragiques n'a été notée. Ceci pourrait être expliqué par le faible effectif de notre étude.

La corrélation entre le TTR et les événements thromboemboliques n'a pas pu être étudiée vu l'absence de survenue de ces événements dans notre série.

Facteurs prédictifs de la qualité de l'anticoagulation sous AVK :

Dans notre étude, trois facteurs prédisaient de façon indépendante la qualité de l'anticoagulation (TTR>65%) : un score de HASBLED<3, la présence de dyslipidémie et un intervalle long entre les mesures d'INR

Les scores de risque :

*Le score HASBLED et CHA2DS2VASC : Rouaud et al [22], ont montré que le nombre de co-morbidités chez les patients en fibrillation atriale était associé à une mauvaise qualité de l'anticoagulation par warfarine. Ces résultats étaient similaires à ceux trouvés par Menzin et al[23].

A partir du registre ORBIT-AF, Pokerney et al [24] ont démontré que les patients présentant un risque plus élevé d'accidents thromboembolique (score CHA2DS2-VASC>5) avaient un TTR significativement plus faible par rapport aux patients ayant un risque thromboembolique faible (score CHA2DS2-VASc 0 ou 1) (p <0,0001).

Dans l'étude TREAT AF incluant 167 190 patients atteints de Fibrillation atriale, l'augmentation du risque thromboembolique (score de CHA2DS2-VASc) et du risque hémorragique (score HASBLED) étaient fortement associés à un mauvais contrôle de l'INR. Les patients les

plus exposés à un risque d'accidents ischémiques et hémorragique étaient paradoxalement ceux qui étaient les moins susceptibles d'atteindre un TTR adéquat (TTR>65%)[25].

*Le score *SAMe-TT2R2* : Apostolakis et al [10], ont établi un score qui permet de prédire pour un patient donné sous warfarine sa faculté à avoir un INR dans la cible thérapeutique : c'est le score *SAMe-TT2R2*. Si ce score est compris entre 0 et 2, le TTR prévisible sera supérieur à 70%. En revanche si ce score est au-delà de 2, l'INR risque d'être plus labile et donc la survenue de complications serait plus élevée.

Roldan et al[26], ont confirmé la valeur prédictive du score *SAMe-TT2R2* dans une cohorte prospective de 459 patients débutant une anticoagulation orale à l'acénocoumarol. Les patients avec un score *SAMe-TT2R2* de 0 à 1 avaient un TTR de 67% ± 18%, alors que les patients avec un score *SAMe-TT2R2* ≥2 avaient un TTR de 61% ± 16% (P < 0.001) validant ainsi ce score chez les patients sous acénocoumarol.

Cependant, dans une étude espagnole incluant 1524 patients, dont environ 95% sous acénocoumarol, la capacité discriminante du score *SAMe-TT2R2* était modeste et ne s'améliore pas après l'ajout de nouveaux facteurs [27]. Les mêmes constatations ont été trouvées par Bryk et al [28].

Dans notre étude, la molécule utilisée était l'acénocoumarol. On n'a pas trouvé de corrélation entre le score *SAMe-TT2R2* et la valeur de TTR.

La dyslipidémie

Maeder et al [29], avaient montré que l'absence de dyslipidémie était indépendamment associée à un TTR supérieur exprimé sous la forme d'une variable continue. L'étude VARIA [30], a utilisé les données de plus de 124 000 patients recevant de la warfarine pour toute indication (55% fibrillation atriale) et a montré que l'hyperlipidémie était associée à un meilleur TTR.

D'autre part, une analyse du registre J-RHYTHM a indiqué que le traitement par statine était un prédicteur indépendant d'un taux plus faible de mortalité cardiovasculaire chez les patients en FA non valvulaire. Cependant, aucun effet n'a été noté sur les événements thromboemboliques [31].

Dans notre étude, seulement l'utilisation de statines était associée en analyse univariée à un meilleur contrôle de l'anti coagulation par AVK défini par un TTR >65%.

La durée de l'intervalle entre deux mesures :

Dans notre étude, comme celle de Maeder et al[29], un intervalle long entre deux mesures d'INR prédisait de façon indépendante la qualité de l'anticoagulation (TTR>65%). De même, Costa et al, ont démontré que le groupe avec un mauvais contrôle de l'anticoagulation (TTR<66%) avait un intervalle moyen plus court entre les

mesures de l'INR (10,8 [IQR, 9,8 -12,4] vs 14,1 [IQR, 11,7-16,6] jours p=0,001)[32].

La meilleure qualité de l'anticoagulation par AVK chez les patients ayant des intervalles plus longs entre deux mesures s'explique probablement par le fait que ces patients ont moins de mesures d'INR grâce à des résultats plus stables. En effet, dans notre étude le nombre de tests INR était significativement plus élevé au niveau du groupe A (TTR<65%) (15,44[DS, 3,195] vs 13,20[DS, 2,678] tests p=0.018).

Limites de l'étude

Le critère de jugement principal choisi dans notre étude était le TTR qui est un critère de jugement intermédiaire permettant d'évaluer l'efficacité et les risques d'un traitement par AVK. Le critère le plus pertinent pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables graves des AVK est le nombre d'événements cliniques thromboemboliques et hémorragiques. Mais compte tenu de la prévalence relativement faible de ces événements, le nombre de patients nécessaires pour montrer une différence significative doit être important.

CONCLUSION

Les données de notre étude suggèrent que la gestion des AVK dans notre centre n'est pas très satisfaisante. Des efforts sont donc nécessaires concernant l'équilibre du traitement par AVK et sa surveillance. D'autre part, l'identification des individus à risque accru de labilité de l'INR peut être un argument supplémentaire pour la prescription des nouveaux anticoagulants oraux.

REFERENCES

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-57.
- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, et al. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):831-8.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques. Paris: ANSM; 2013.
- White HD. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244-52.
- 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. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin. *Chest*. 2013;144(5):1555-63.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
- Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante. Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Encycl Med Chir*. (Elsevier Masson, Paris), La Presse Médicale, N°12-C1, 2006, 8p.
- Olsson SB, Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2003;362(9397):1691-8.
- Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9609):315-21.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9745):975-83.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non valvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
- 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.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
- Cotté F-E, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther*. 2014;36(9):1160-8.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91.
- Rouaud A, Hanon O, Boureau A-S, Chapelet GG, de Decker L. Comorbidities against Quality Control of VKA Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A French National Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0119043.
- Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, et al. Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacother*. 2005;39(3):446-51.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-148.e1.
- Hellyer JA, Azarbal F, Than CT, Fan J, Schmitt SK, Yang F, et al. Impact of Baseline Stroke Risk and Bleeding Risk on Warfarin International Normalized Ratio Control in Atrial Fibrillation (from the TREAT-AF Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):268-74.
- Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective 'Real-world' Inception Cohort Study. *Am J Med*. 2015;128(11):1237-43.
- Lobos-Bejarano JM, Barrios V, Polo-García J, Escobar C, Vargas-Ortega D, Marín-Montañés N, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 score and other clinical factors influencing

- the quality of anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation: a nationwide study in Spain. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1201-7.
28. Bryk AH, Plens K, Undas A. Prediction of unstable anticoagulation with acenocoumarol versus warfarin in atrial fibrillation. *Cardiol J.* 2017;24(5):477-83.
29. Maeder MT, König T, Bogdanovic S, Schneider I, Eugster W, Ammann P, et al. Quality of vitamin K antagonist oral anticoagulation in 322 patients with atrial fibrillation - real-life data from a survey in Eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14503.
30. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA): Patient-level predictors of anticoagulation control. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2182-91.
31. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Atarashi H, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators. Warfarin anticoagulation intensity in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients: a J-RHYTHM Registry analysis. *J Cardiol.* 2015 Mar;65(3):175-7.
32. Costa GL de B, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira M da CV. Identifying Potential Predictors of High-Quality Oral Anticoagulation Assessed by Time in Therapeutic International Normalized Ratio Range: A Prospective, Long-Term, Single-Center, Observational Study. *Clin Ther.* 2012;34(7):1511-20.