

Epreuve d'analyse d'article

- **Question 1 :** Ecrire le résumé de cet article en 500 mots environ. Cet article comporte environ 2000 mots.
- **Question 2 :** Donner 2 à 5 mots clés caractérisant cet article.
- **Question 3 :** Donner les arguments tirés de ce travail qui suggèrent que la recommandation thérapeutique est applicable à la pratique médicale quotidienne.
- **Question 3 :** Commenter la relation existant entre l'INR et les événements indésirables.
- **Question 5 de thérapeutique en rapport avec le sujet de l'étude :** Conduite à tenir devant un surdosage par les antivitamines K.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ORAL OPTIMAL CHEZ LES MALADES PORTEURS DE PROTHESES VALVULAIRES MECANIQUES

Introduction

Les malades porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique reçoivent un traitement anticoagulant oral au long cours et de haute intensité, afin de prévenir les complications thromboemboliques. Ce traitement est cependant associé à une augmentation du risque de saignement. Les risques d'accidents thromboemboliques et de saignements sont reliés à l'intensité de l'anticoagulation. L'intensité optimale – c'est-à-dire l'intensité à laquelle les complications thromboemboliques sont effectivement prévenues sans augmentation excessive du risque de saignement – n'est pas connue avec certitude. De nombreux essais cliniques ont été réalisés dans lesquels plusieurs niveaux d'anticoagulation ont été comparés, dont certains en association avec des médicaments antiagrégants plaquettaires. Ces études où 2 niveaux d'anticoagulation ont été comparés ne prennent pas en compte l'écart entre le niveau d'anticoagulation réel obtenu et la cible souhaitée. C'est pourquoi la relation directe entre le niveau d'anticoagulation et la fréquence des événements indésirables ne peut pas être connue avec certitude.

Nous avons développé une méthode permettant de déterminer le niveau optimal d'anticoagulation. Cette méthode dérive de celles qui ont été utilisées par d'autres auteurs pour des objectifs différents. Nous avons utilisé cette méthode pour étudier la relation entre l'intensité de l'anticoagulation, les bénéfices et les risques du traitement. Sur la base des observations de 1608 patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques, nous avons calculé l'incidence à la fois des accidents thromboemboliques et des saignements, observés à différents niveaux d'anticoagulation. Le niveau optimal d'anticoagulation a été défini comme étant celui pour lequel l'incidence à la fois des accidents thromboemboliques et des saignements était la plus basse.

METHODES

Traitement anticoagulant oral

Aux Pays Bas, les traitements anti-vitamines K sont surveillés par des cliniques régionales d'anticoagulants. Tous les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques reçoivent un traitement anticoagulant surveillé par ces cliniques où les malades sont vus régulièrement toutes les une à six semaines. A chaque visite, une brève observation est prise et les malades sont interrogés sur l'éventuelle survenue d'accidents thromboemboliques, de saignements, sur les maladies intercurrentes et sur les éventuelles hospitalisations. Un échantillon de sang est obtenu afin de mesurer le temps de Quick et les résultats sont exprimés en INR (International Normalized Ratio). La dose de médicament anticoagulant pour la période suivante et la date de la prochaine visite sont déterminées par le médecin de la clinique des anticoagulants. La fourchette d'INR désirée est comprise entre 3,6 et 4,8.

Malades

Quatre cliniques d'anticoagulant utilisant le même programme de prescription assistée par ordinateur ont participé à l'étude : Leiden, La Hague, Enschede, Oost-Gelderland. Les malades ont été inclus à partir de la date où leur observation a été informatisée, soit du 1^{er} janvier 1985 au 1^{er} Mai 1987. Les malades qui ont bénéficié de la mise en place de prothèses valvulaires après cette date ont également été inclus, au moins 30 jours après l'acte chirurgical. Le suivi des malades a été arrêté à la suite du décès du patient, s'il déménageait dans une région différente, si le traitement anticoagulant était arrêté pour quelque raison que ce soit, ou à la fin de la période de surveillance préétablie de 6 ans. Ont été exclus les patients vus à la clinique des anticoagulants pour moins de 1 mois ou qui n'étaient pas des résidents permanents de la ville.

Recueil des données et définition des événements cliniques

Les informations suivantes ont été extraites des fichiers informatiques tenus par les cliniques d'anticoagulants : date de naissance, sexe, date de l'intervention chirurgicale, position et type de la valve, toutes les déterminations d'INR ainsi que leur date de réalisation, date des hospitalisations, et date du décès pour les patients qui malheureusement sont morts.

D'autres informations concernant l'hospitalisation telles que les rapports de sortie, les rapports d'autopsie, ont été colligées à partir des archives hospitalières ou des médecins traitants.

Le principal critère de jugement a été constitué par tous les événements thromboemboliques et hémorragiques – c'est-à-dire, infarctus cérébral, embolie périphérique, thrombose de la valve, saignements intra-crâniens ou rachidiens, et saignements majeurs extra-cérébral. L'infarctus cérébral a été défini comme étant un déficit neurologique de survenue soudaine et documenté par un scanner indiquant la présence d'un infarctus et l'absence d'hémorragie. Les événements emboliques périphériques ont inclus les ischémies périphériques aiguës confirmées par angiographie, par une intervention chirurgicale ou par l'autopsie. Les thromboses valvulaires ont été définies comme un dysfonctionnement valvulaire lié à un dépôt de matériel thrombotique prouvé à l'intervention chirurgicale ou à l'autopsie. Les saignements intra-crâniens ou rachidiens ont été définis par un déficit neurologique aigu ou sub-aigu confirmé par scanner, chirurgie ou autopsie. Les saignements extra-crâniens majeurs ont été définis comme une hémorragie ayant entraîné la mort du malade ou l'admission à l'hôpital afin de traiter le saignement ; les saignements consécutifs à un traumatisme ont également été retenus.

Toutes les complications ont été vérifiées par un groupe d'experts qui ont classé les événements selon les définitions ci-dessus. Ce groupe d'experts indépendant ne connaissait pas l'intensité du traitement anticoagulant au moment de l'événement clinique.

Mesure de l'intensité du traitement anticoagulant.

L'incidence des événements indésirables pour un niveau donné d'anticoagulation a été calculée comme suit : nombre d'événements survenus pour un niveau donné d'INR divisé par le nombre de patients-années de la fraction de la population possédant le même niveau d'INR.

Pour la détermination du numérateur de ce rapport, on a tenu compte de l'événement clinique validé et de l'INR le plus proche de cet événement clinique. Dans le cas où le contrôle d'INR n'avait pas été pratiqué moins de 8 jours avant ou après l'événement clinique, le malade n'a pas été pris en considération et a été exclu de l'étude. Pour la détermination du dénominateur du rapport, on a calculé le nombre de patients-années en fonction de l'INR classé par intervalles de 0,5. On a utilisé une méthode d'approximation en faisant l'hypothèse que entre 2 déterminations consécutives d'INR, par exemple espacées de 4 semaines, l'INR variait de façon linéaire entre la 1^{ère} et la 2^{ème} détermination. Cette méthode permet de calculer pour chaque patient le nombre de jours passés dans une fourchette d'INR donnée.

RESULTATS

Malades

Au début de l'étude, 795 patients qui avaient bénéficié au préalable d'un remplacement valvulaire entre le 1^{er} janvier 1985 et le 15 mai 1987 ont été inclus. Un groupe supplémentaire de 813 patients a été inclus ultérieurement de façon prospective après mai 1987. Ces 1608 patients ont généré une durée de traitement de 6475 patients-années (moyenne de suivi par patient : 4 ans). 254 patients ont été exclus de l'étude en raison de leur décès et 91 ont également été exclus en raison d'un déménagement dans une autre région des Pays Bas. Le traitement anticoagulant a été interrompu chez 11 patients pour des raisons variées tels que une non-observance. Chez 3 patients également la prothèse mécanique a été remplacée par une bioprothèse ce qui fait que la surveillance a été interrompue au moment du remplacement valvulaire.

Sur les 1608 malades, 879 ont été hospitalisés au moins une fois pendant la période de surveillance : il y a eu au total 2 394 hospitalisations. Les informations cliniques concernant ces hospitalisations ont été obtenues pour 98 % de ces patients. Les caractéristiques générales des 1608 patients inclus dans l'étude sont montrées dans le tableau 1.

Contrôle du traitement anticoagulant

Pour les 1608 patients, il y a eu 123 254 déterminations d'INR pendant la période de l'étude. Le temps moyen entre 2 mesures a été de 2,7 semaines. En utilisant la méthode décrite ci-dessus, nous avons été capables d'estimer le nombre de patients-jours par catégorie d'INR. Chez 2,1 % des malades, cela n'a pas été possible parce que l'intervalle entre 2 déterminations consécutives d'INR était supérieure à 8 semaines ce qui était un critère d'exclusion. La distribution des patients-années selon les catégories d'INR est donnée dans la figure 1. L'INR était dans la fourchette désirée de 3.6 à 4.8 pour 61 % de la totalité des patients-années. Pour 31 % du temps, l'INR était au-dessous de 3.6 et pour 8 % du temps l'INR était au-dessus de 4.8.

Evénements cliniques

Les événements indésirables thrombotiques et hémorragiques sont résumés dans le tableau 2.

45% des patients ont eu événement thromboembolique soit 0,71 événements pour 100 patients-années. Tous ces événements ont été cérébraux exceptés 2 cas d'embolie périphérique (une dans le rein et une rétinienne). Il n'y a pas eu de cas de thrombose valvulaire. Chez 36 patients une hémorragie du système nerveux central est survenue (34 hémorragies intra-cérébrales et 2 hémorragies spinales, soit une incidence de 0.57 événements pour 100 patients-années). Les hémorragie graves extra-crâniennes sont survenues chez 128 patients soit 2,11 événements pour 100 patients-années. Ces événements ont été gastro-intestinaux (47 cas), génitaux-urinaires (12 cas), rétropéritonéal (1 cas), hémorragie dans les muscles ou la peau (33 cas) ou dans les articulations (5 cas). Il y a eu 17 épistaxis et 13 autres incidents hémorragiques classés « nature différente ».

Relation entre le niveau d'INR et les événements cliniques

Parmi les 79 malades qui ont présenté un événement ischémique ou hémorragique cérébral, l'INR avait été mesuré chez 62 d'entre eux. Dans les 7 autres cas, l'INR avait été mesuré à la clinique d'anticoagulant 8 jours avant l'événement clinique. Ainsi, l'incidence des accidents en fonction de l'INR a pu être calculé chez 87 % des malades ayant présenté un accident vasculaire cérébral. Chez 111 des 128 patients ayant présenté un saignement extra-crânien, l'INR avait été mesuré au moment de l'événement clinique et chez les 12 cas restants il avait été mesuré moins de 8 jours avant l'événement à la clinique d'anticoagulants. Ainsi, l'INR a été disponible chez 96 % de ces malades ayant présenté un incident hémorragique. La relation entre le nombre d'incidents cliniques en fonction du niveau d'INR est montré dans les figures 2 et 3.

Le niveau optimal de traitement anticoagulant est défini comme étant celui pour lequel à la fois les incidents thrombotiques et hémorragiques sont les plus bas. La figure 3 montre que cette fourchette d'INR est comprise entre 2,5 et 4,9. A ces niveaux d'INR, l'incidence de tous les événements indésirables (saignements et thromboses) est seulement de 2 pour 100 patients-années (intervalle de confiance à 95 % de 1,0 à 3,8). Cette incidence monte considérablement lorsque l'INR descend au-dessous de 2,5 ou augmente au-dessus de 5.

DISCUSSION

Bien que la nécessité d'un traitement anticoagulant oral chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques ne soit pas discutée, le niveau optimal d'anticoagulation est toujours l'objet d'un débat contradictoire. L'intensité du traitement anticoagulant pour lequel les incidents tromboemboliques sont effectivement prévenus sans risque de saignement excessif n'est pas connue avec certitude. De toute façon, avant 1985, il n'était pas possible d'exprimer correctement l'intensité du traitement anticoagulant de façon standardisée. C'est à cette date que l'intensité du traitement anticoagulant a été exprimée en INR.

Les seules études permettant de déterminer le niveau optimum d'anticoagulation sont des études cliniques randomisées dans lesquelles 2 fourchettes d'INR ont été comparées. Nous avons développé une méthode permettant une approche directe de la relation entre l'intensité du traitement anticoagulant, son bénéfice, et ses risques. En utilisant cette méthode, l'incidence des événements thromboemboliques et des événements hémorragiques peut être calculée pour chaque niveau d'anticoagulation. L'application de cette méthode aux observations de plus de 1600 malades permettant un suivi de plus de 6000 patients-années a permis de montrer que le traitement anticoagulant optimal est celui qui produit un INR compris entre 2,5 et 4,9. A ce niveau d'INR, l'incidence de tous les événements indésirables confondus est environ de 2 pour 100 patients-années. Cette fréquence monte dramatiquement à la fois au-dessous et au-dessus de cette fourchette avec par exemple une incidence de 75 événements pour 100 patients-années lorsque l'INR est au-dessus de 6,5.

La fourchette d'INR retenue doit tenir compte de la sévérité relative des deux types d'événements indésirables hémorragies et thromboses. Puisque le pronostic des événements hémorragiques chez ces patients est plus sévère que celui des événements thrombotiques, on peut en conclure que la fourchette optimale d'INR doit se situer plutôt dans la partie basse. D'autre part, puisque le risque d'embolie augmente considérablement pour un INR inférieur à 2,5, il ne faut pas descendre au-dessous de cette valeur. En tenant compte de toutes ces considérations, nous pensons que la meilleure fourchette d'INR chez ce groupe particulier de malades est située entre 3 et 4.

En conclusion, nous avons démontré une nette corrélation entre l'intensité du traitement anticoagulant oral par antivitamine K et l'incidence d'une part des événements thrombotiques d'autre part des événements hémorragiques. La fourchette optimale d'anticoagulation associée au plus faible taux d'événements cliniques est comprise entre 2,5 et 4,9, pour des raisons de sécurité, nous recommandons une fourchette d'INR comprise entre 3 et 4.

Figure 1. Nombre de patients-années en fonction de la catégorie d'INR

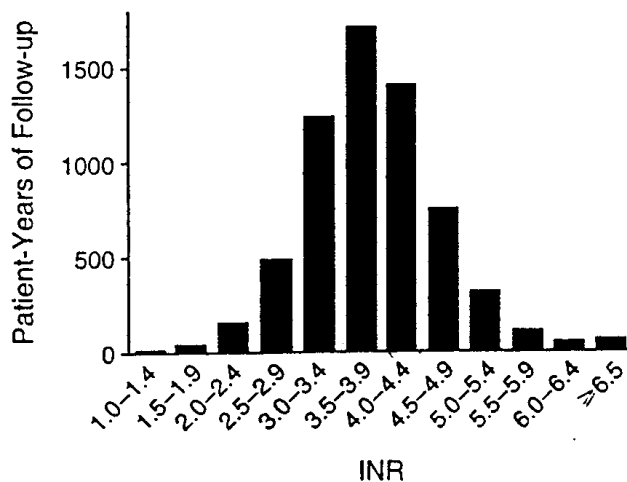


Figure 2. Incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques

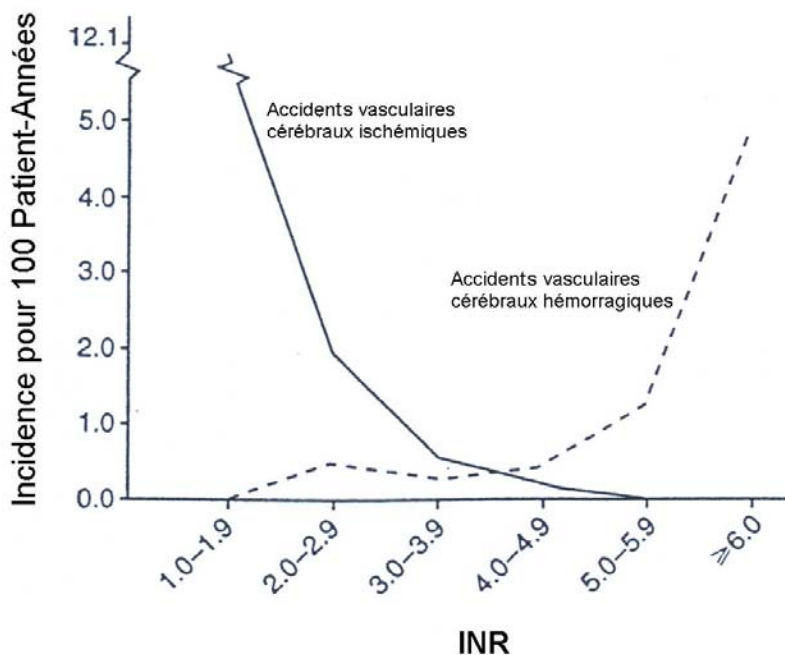
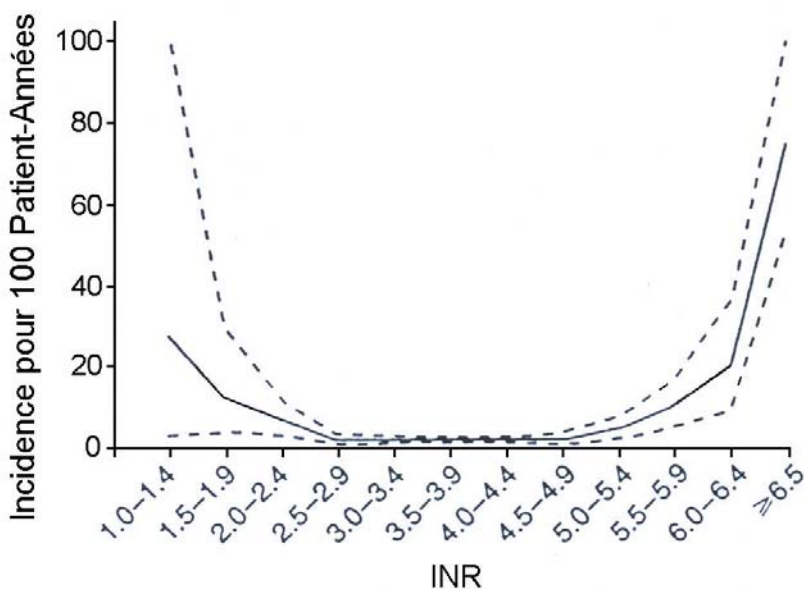


Tableau 1. Caractéristiques des malades au début de la période de surveillance

Figure 3. Incidence des événements indésirables (hémorragies plus thrombose) en fonction du niveau de l'INR. Les courbes pointillées indiquent l'intervalle de confiance à 95 %



Caractéristiques	n (%)
Nb patients	1608
Nb patients-années	6475
Age :	
< 50	343 (21.3)
50-69	995 (61.9)
70	270 (16.8)
Sexe :	
homme	879 (54.7)
femme	729 (45.3)
Position valve :	
aortique	961 (59.8)
mitrale	485 (30.2)
les deux	158 (9.8)
inconnu	4 (0.2)

Tableau 2. Evénements indésirables		
Événements	n	Incidence pour 100 patients-années
Thromboembolique		
infarctus cérébral	43	0.68
embolie périphérique	2	0.03
thrombose valvulaire	0	0
tout événement embolique	45	0.71
embolie mortelle	2	0.03
Hémorragique		
Intracrânien et rachidien	36	0.57
Extracrânien	128	2.11
Tout événement	164	2.68
Hémorragie mortelle	20	0.30
Accident vasculaire cérébral indéterminé	14	0.23