



كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

**Qualité de l'anticoagulation chez les patients
porteurs d'une sténose mitrale en fibrillation
auriculaire
(A propos de 60 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur AMAROUCH SOUKAINA

Née le 12/01/1989 à TAOUNATE

POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE OPTION :

Cardiologie

Sous la direction de : Professeur AKOUDAD HAFID

SESSION septembre 2019

Table des matières

INTRODUCTION.....	7
1. Matériel et méthodes.....	8
2. Critères d'inclusion	8
3. Critères d'exclusion.....	8
4. Objectifs du travail	8
I. Résultats globaux :.....	10
1. Données épidémiologiques.....	10
2. Indications d'hospitalisation	12
3. Antécédents	12
4. Prises médicamenteuses à l'admission.....	13
5. Signes fonctionnels à l'admission	14
6. Examen clinique à l'admission	15
7. ECG à l'admission.....	17
8. Echocardiographie trans-thoracique	18
9. Biologie.....	25
10. Prise en charge.....	27
11. Evolution hospitalière	31
II. Résultats spécifiques	33
1. Patients ayants comme antécédent un AVC/ AIT.....	33
2. Patients porteurs d'un RM très serré	36
3. Patients porteurs d'une OG très dilatée	39
4. Patients porteurs d'une dysfonction VG	41
Notre étude en bref.....	44
DISCUSSION	46
I. Population à haut risque thrombo-embolique.....	47

II. L'anticoagulation et les méthodes de surveillance	49
III. Facteurs d'irrégularités de l'INR	56
1. Facteurs démographiques et comorbidité :	56
2. Facteurs environnementaux :	58
3. Facteurs génétiques :	60
IV. Solutions alternatives pour la surveillance de l'INR	61
CONCLUSION	66
Résumé	68
Références	70

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AVK** : Antivitamine K
- **INR** : International Normalized Ratio
- **FA** : Fibrillation auriculaire
- **ACFA** : Arythmie complète par fibrillation auriculaire
- **SCA ST-** : Syndrome coronaire aigu sans sus décalage de ST
- **RAA** : Rhumatisme articulaire aigu
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral
- **AIT** : Accident ischémique transitoire
- **MI** : Membres inférieurs
- **CCF** : Commissurotomie à cœur fermé
- **IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **ARA II** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- **IC** : Inhibiteurs calciques
- **NYHA** : New York Heart Association
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **TSVJ** : Turgescence spontanée de la veine jugulaire
- **RHJ** : Reflux hépato-jugulaire
- **OMI** : Œdèmes des membres inférieurs
- **HMG** : Hépatomégalie
- **FM** : Foyer mitral
- **FAo** : Foyer aortique
- **FP** : Foyer pulmonaire
- **FT** : Foyer tricuspide

- ECG : Electrocardiogramme
- HVD : Hypertrophie ventriculaire droite
- HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
- ESV : Extrasystole ventriculaire
- RM : Rétrécissement mitral
- IM : Insuffisance mitrale
- IAo : Insuffisance aortique
- RAo : Rétrécissement Aortique
- RT : Rétrécissement tricuspide
- IT : Insuffisance Tricuspide
- OG : Oreillette gauche
- CS : Contraste spontané
- VG : Ventricule gauche
- DTD : Diamètre télédiastole
- FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- HTP : Hypertension pulmonaire
- VCI : Veine cave inférieure
- VD : Ventricule droit
- EP : Epanchement péricardique
- FC : Fréquence cardiaque
- HNF : Héparine non fractionnée
- HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
- RRS : Rythme régulier sinusal
- TSHus : Thyroid stimulating hormon
- GOT : Glutamate oxyloacétate transaminase

- **GPT** : Glutamate pyruvate transaminase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **AOD** : Anticoagulants oraux directs
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **TTR** : Time in Therapeutic Range
- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire est un trouble du rythme supraventriculaire, caractérisé par une activité auriculaire anarchique et désorganisé. Son pronostic est plus grave lorsqu'elle est associée à une sténose mitrale vu le risque thromboembolique majeur.

1. Matériel et méthodes

Notre travail est une étude rétrospective réalisée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, entre janvier 2009 et décembre 2018, ayant inclus 60 patients.

2. Critères d'inclusion

- L'âge supérieur ou égal à 15 ans.
- Patients ayant un rétrécissement mitral serré $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ isolé ou associé à une autre valvulopathie
- Patients porteurs d'une fibrillation auriculaire
- Patients mis sous AVK
- INR disponible à l'admission

3. Critères d'exclusion

- Patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou biologique

4. Objectifs du travail

- Etudier la population à haut risque thromboembolique
- Les méthodes de surveillance de l'INR
- Etudier les facteurs d'irrégularités de l'INR
- Chercher les solutions alternatives pour la surveillance de l'INR

RESULTAS

I. Résultats globaux :

1. Données épidémiologiques

Entre janvier 2009 et décembre 2018, le service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès a hospitalisé 276 patients ayant présenté une sténose mitrale $\geq 1.5\text{cm}^2$ en fibrillation auriculaire, dont 22% des malades (soit 60 patients) étaient mis sous AVK avant l'hospitalisation et avaient un INR à l'admission.

- **Répartition selon l'âge**

Dans notre travail, la moyenne d'âge des patients est de 47 ans, avec des extrêmes d'âge entre 20ans et 77ans. 67 % des patients ont un âge entre 40–60 ans (Figure 1).

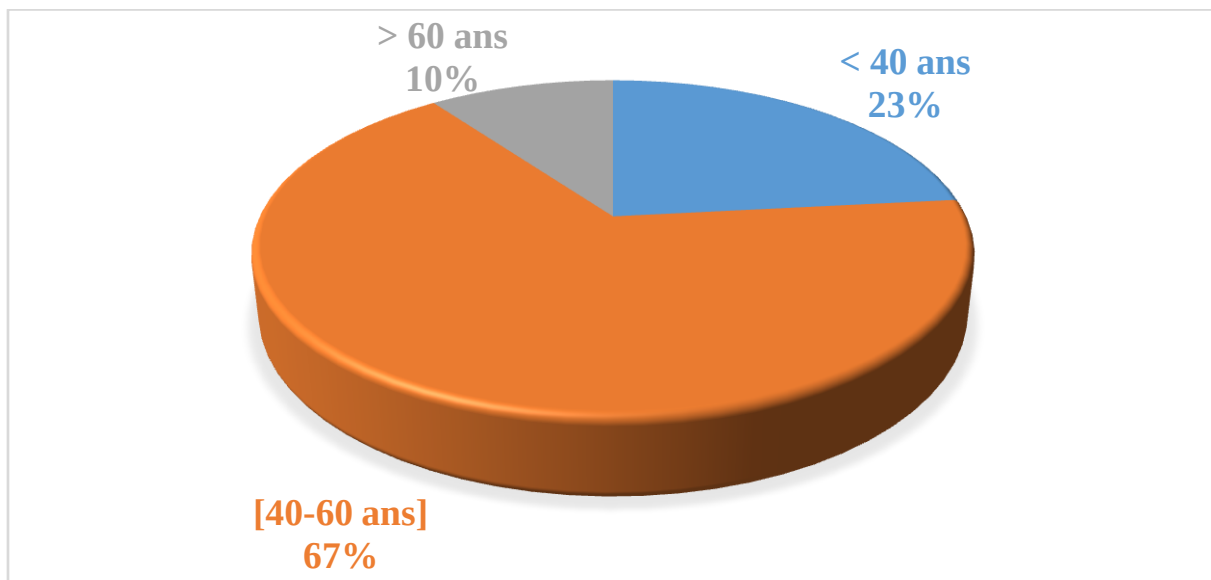


Figure 1 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

- Répartition selon le sexe

Dans notre travail, il y a une nette prédominance féminine (77% des cas) avec un sexe ratio à 0.3 (Figure 2).

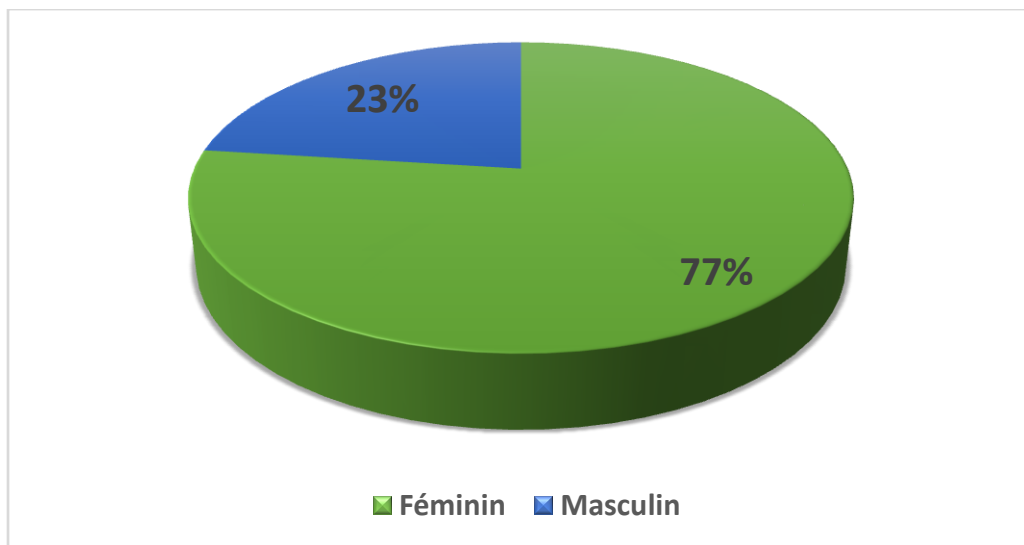


Figure 2 : Répartition des patients en fonction du sexe.

2. Indications d'hospitalisation

Dans notre série, la décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique était l'indication d'hospitalisation la plus fréquente (Figure 3).

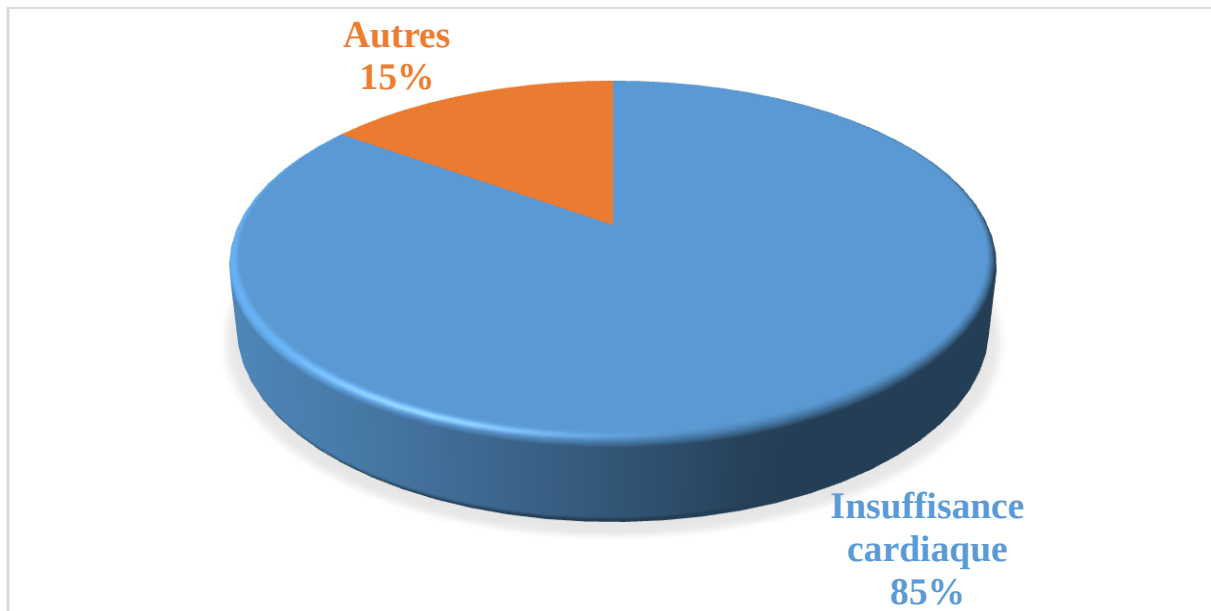


Figure 3 : Indications d'hospitalisation (Autres: tachy-ACFA (2 cas), 1 cas d'une coronarographie préopératoire, d'un SCA ST-, d'une rechute de RAA, d'endocardite infectieuse, d'un accident d'AVK (1 cas) et 1 cas d'ajustement thérapeutique).

3. Antécédents

- Événement thromboembolique (15%) : AVC/AIT (13,5%), ischémie aiguë des MI (1,5%)
- Antécédent chirurgical: plastie mitrale et CCF (4,5%)
- Antécédent d'une endocardite infectieuse: 1 cas
- Autres: hyperthyroïdie (1 cas), épilepsie (1 cas)

4. Prises médicamenteuses à l'admission

L'Acénocoumarol était l'AVK qui est prescrit à 100% avant l'admission.

87% des patients étaient mis sous antiarythmique (79 % des cas en monothérapie et 21% des cas en bithérapie). Ils sont mis également sous furosémide dans 72% des cas et sous antialdostérone dans 50% des cas (Figure 4).

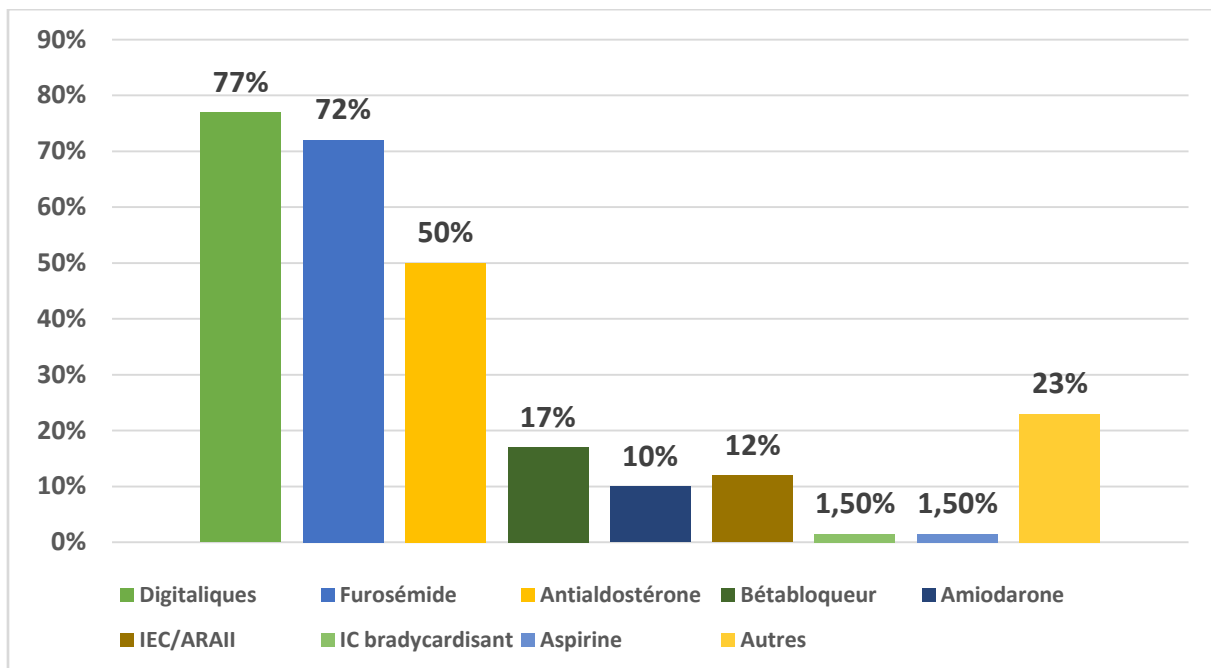


Figure 4 : Traitement prescrit à l'admission (Autres: IC non bradycardisant (1 cas), Antiépileptiques (3 cas), Redlip (2 cas), Oracilline (12%), Dimazol (1 cas)).

5. Signes fonctionnels à l'admission

Dans notre travail, tous les malades ont présenté une dyspnée (classe IV de la NYHA dans 82% des cas) (Figure 5-6). Une douleur thoracique est rapportée dans 22% des cas. Les palpitations sont retrouvées chez 78% des patients(Figure 5).

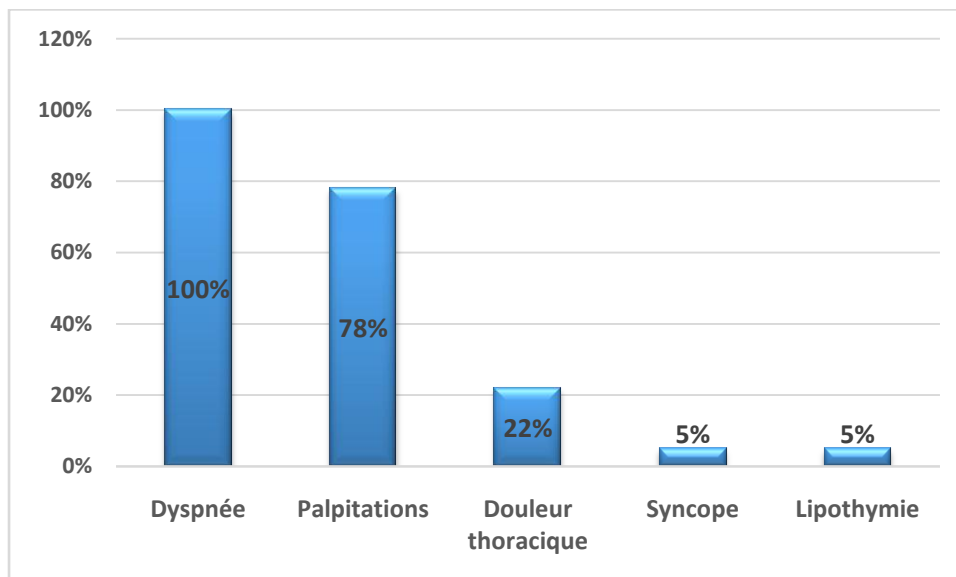


Figure 5 : Signes fonctionnels à l'admission.

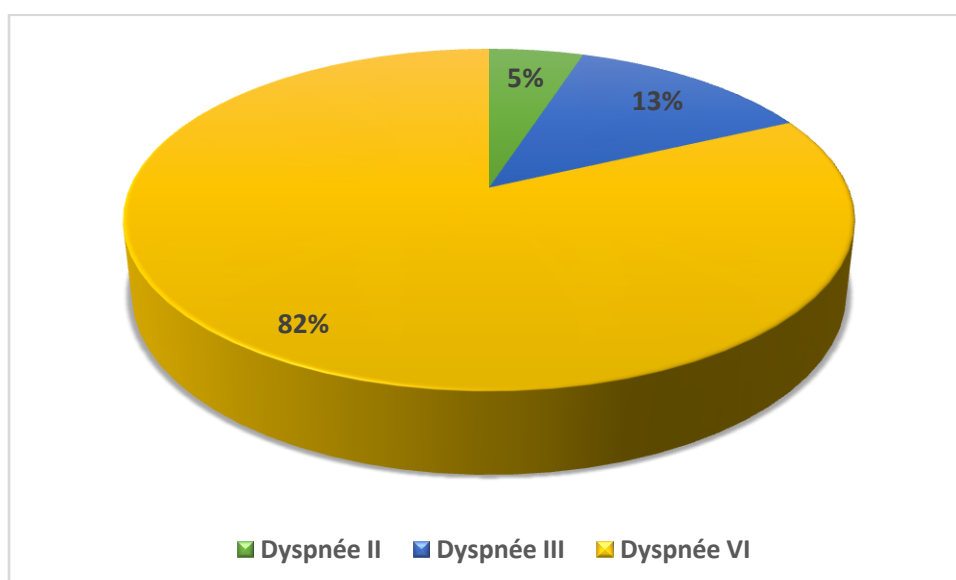


Figure 6 : Différents classes de la dyspnée.

6. Examen clinique à l'admission

Dans notre étude, 14% des patients sont obèses et 23% sont en surpoids, alors que 24% sont maigre (Figure 7).

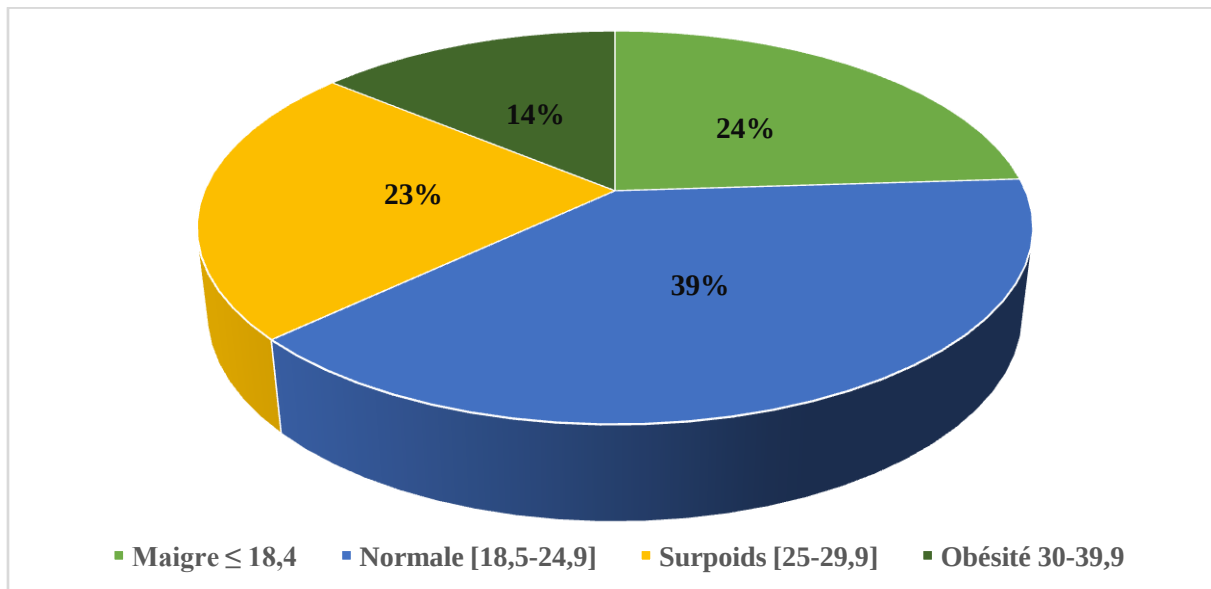


Figure 7 : Répartition des patients en fonction de l'IMC.

A leur admission, 68% des patients présentaient des signes d'insuffisance cardiaque droite (Figure 8), 72% avaient un éclat de B1 au foyer mitral et 68% avaient un roulement diastolique(Figure 9).

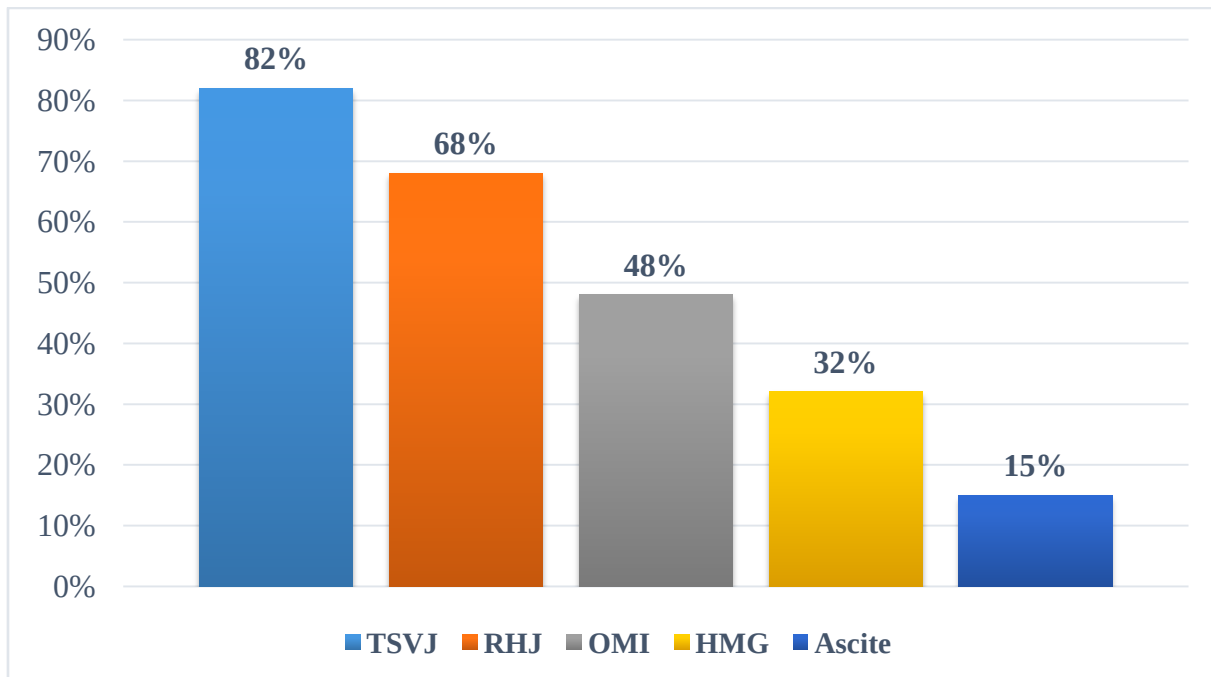


Figure 8 : Signes d'insuffisance cardiaque droite.

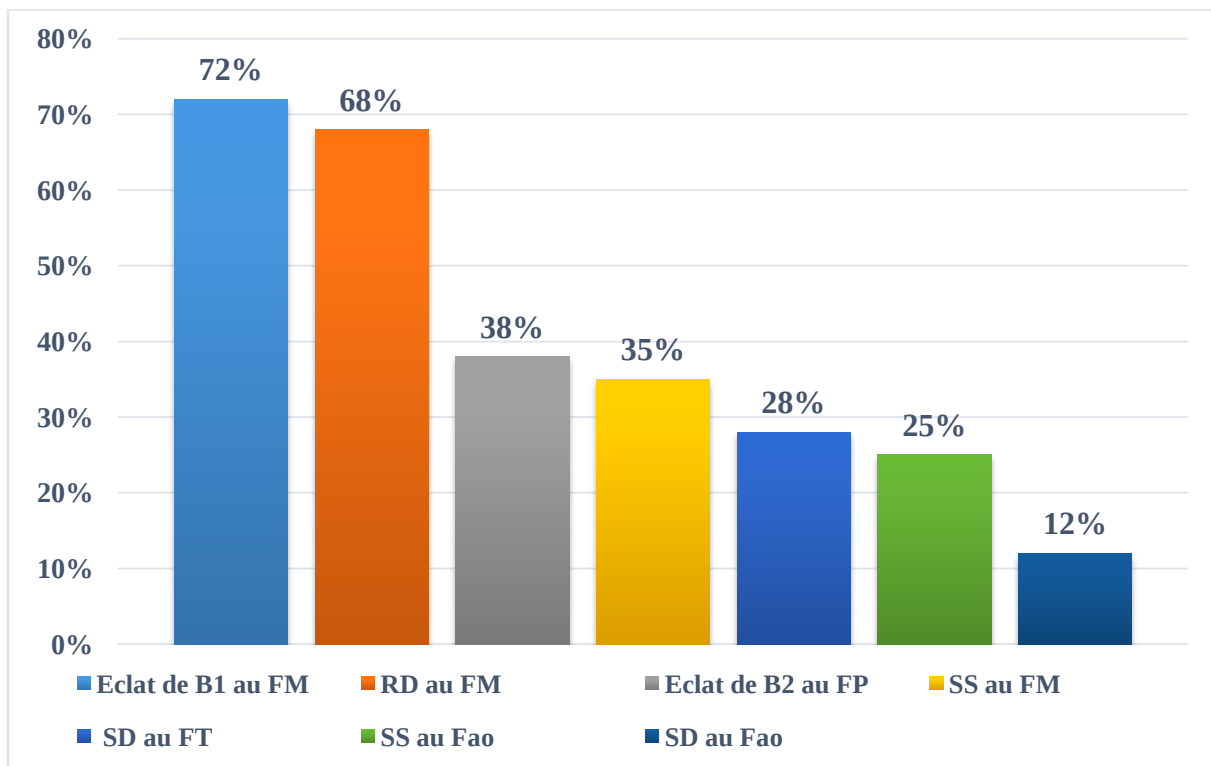


Figure 9 : Auscultation cardiaque.

7. ECG à l'admission

La fibrillation auriculaire est présentée chez 98.5% des patients. La fréquence cardiaque moyenne retrouvée dans notre travail est de 101cpm, la fréquence cardiaque minimale est de 50cpm et la fréquence cardiaque maximale est de 170cpm. Une HVG est retrouvée dans 23% des cas. Une HVD est notée dans 40% des cas. Les troubles de la repolarisation sont présents chez 60% des patients(Figure 10).

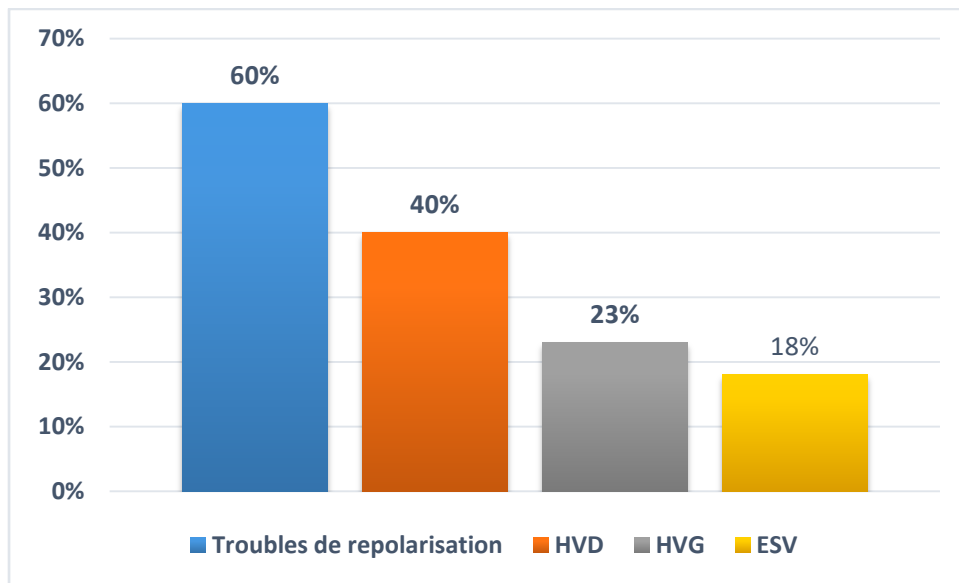


Figure 10 : ECG à l'admission

8. Echocardiographie trans-thoracique

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie trans-thoracique.

- Paramètres de la sténose mitrale

La sténose mitrale est très serrée dans 73% des cas et elle est de classe 3 de Cormier dans 48.5%(Figure 11).

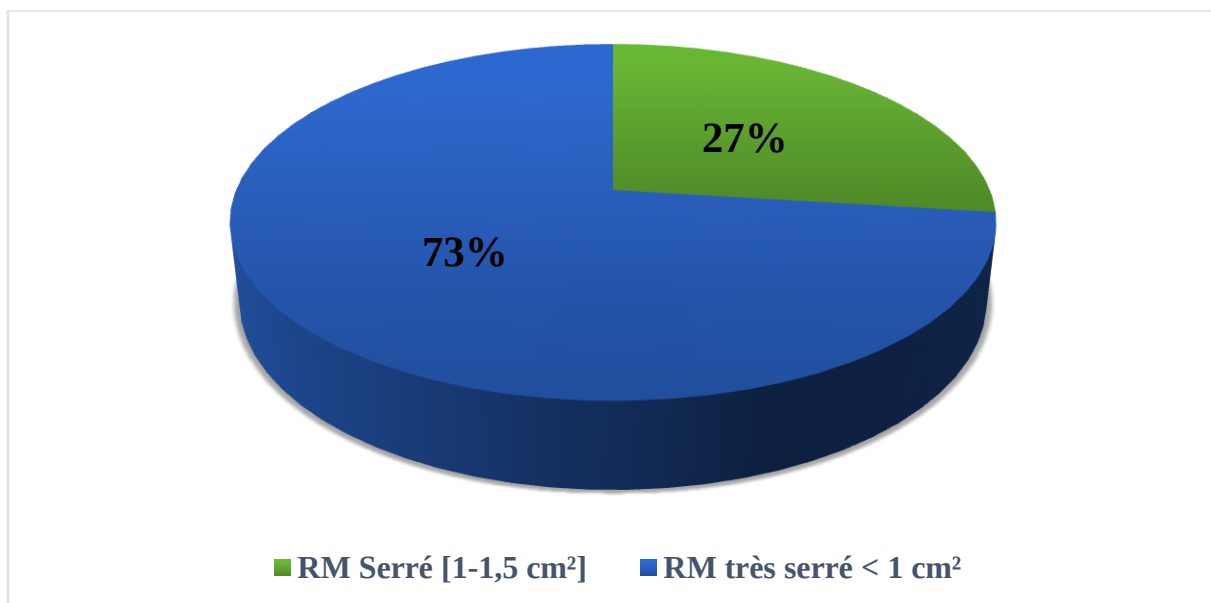


Figure 11 : Gravité de la sténose mitrale

- Autres valvulopathies

La sténose mitrale était isolée chez 38% des patients (Figure 12). Elle était associée à une insuffisance mitrale importante dans 30% des cas, à une insuffisance aortique importante dans 20% des cas et à une sténose aortique serrée dans 20% des cas (Figure 13).

L'insuffisance tricuspide importante était présente chez 52 % des cas.

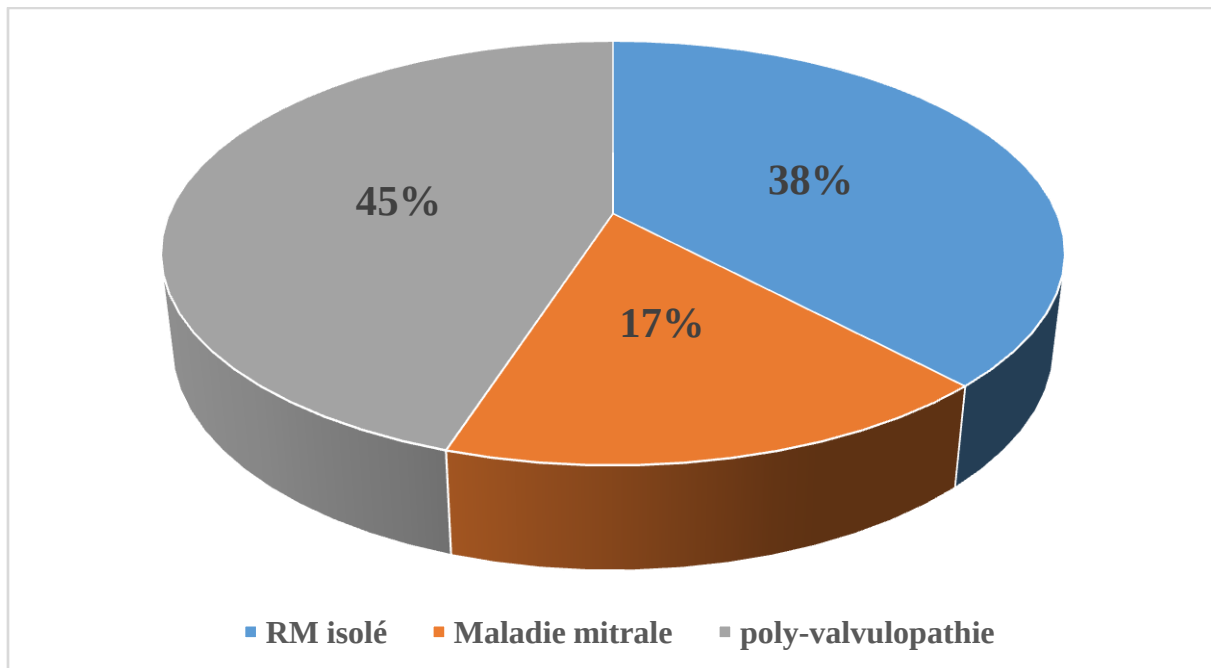


Figure 12 : RM isolé ou associé à une autre valvulopathie.

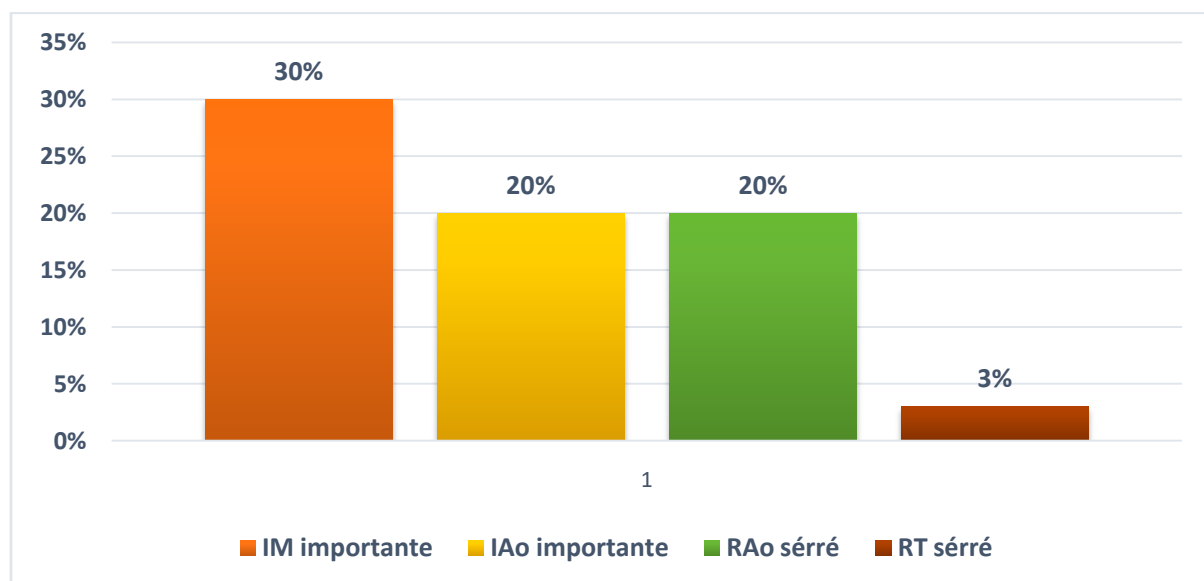


Figure 13 : pourcentage des valvulopathies associées à la sténose mitrale.

- Paramètres de l'oreillette gauche

On a mesuré le diamètre antéro-postérieur en incidence parasternale gauche et la surface de l'oreillette gauche en incidence apicale 4 cavités. Ces mesures ont été effectuées chez 57 patients : tous les malades avaient une OG dilatée (Diamètre $> 40\text{mm}$ et surface $\geq 20\text{ cm}^2$).

Le diamètre de l'OG était $\geq 50\text{ mm}$ chez 89% des patients et la surface était $> 40\text{ cm}^2$ chez 49% des patients)(Figure 14–15).

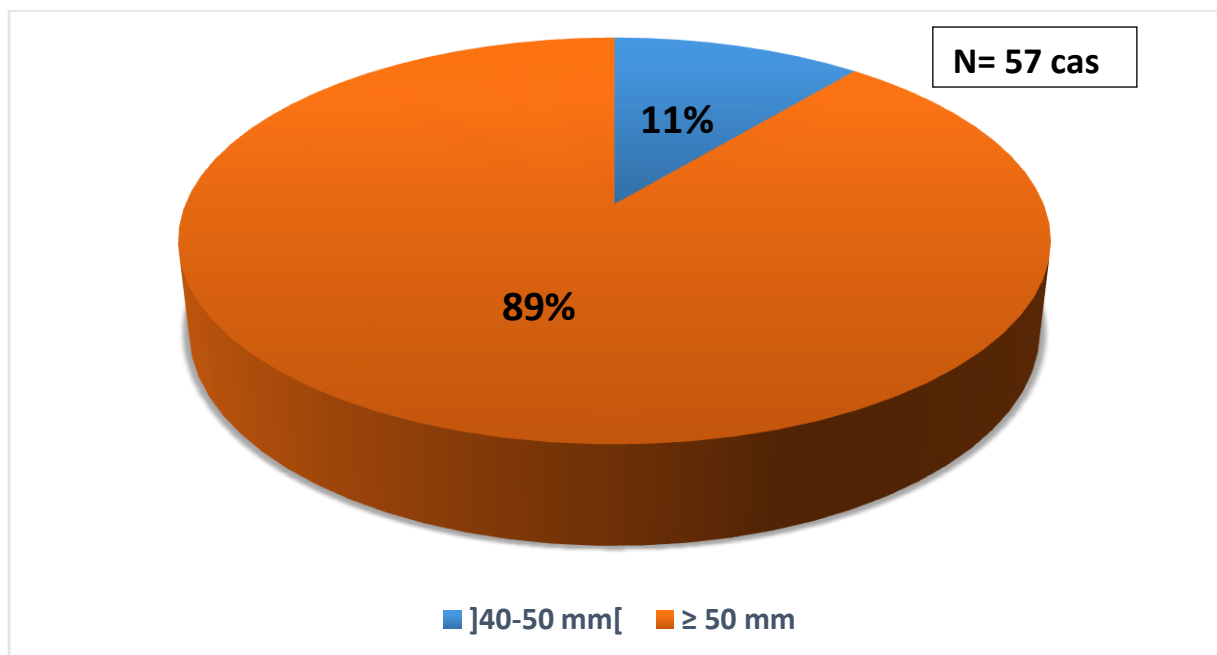


Figure 14 : Diamètre antéro-postérieur de l'OG.

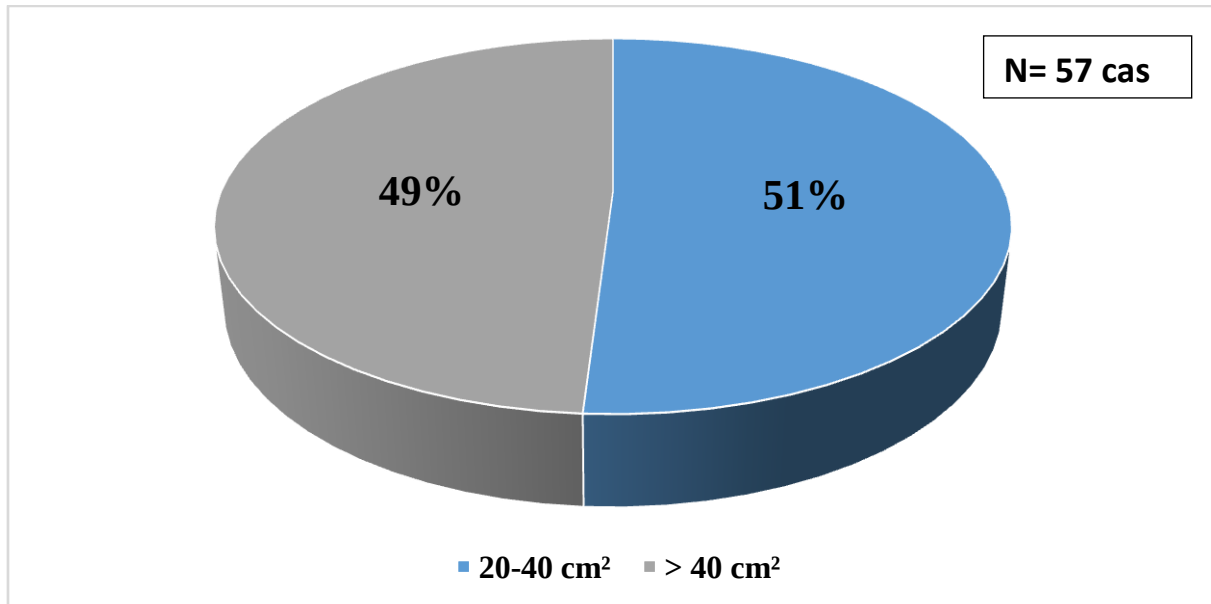


Figure 15 : Surface de l'OG.

Le contraste spontané intra-OG était présent dans 33% des cas et le thrombus intra-OG chez 10% des patients (Figure 16-17).

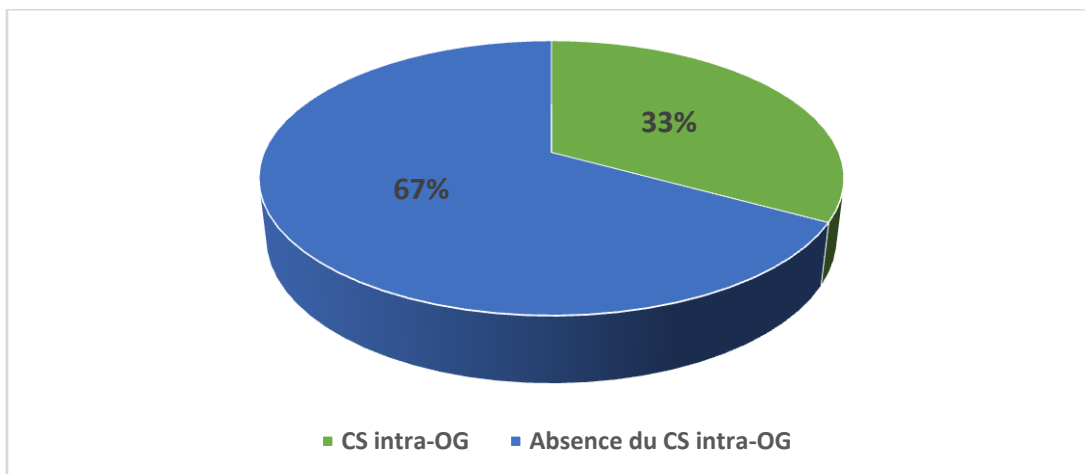


Figure 16 : Contraste spontané intra-OG.

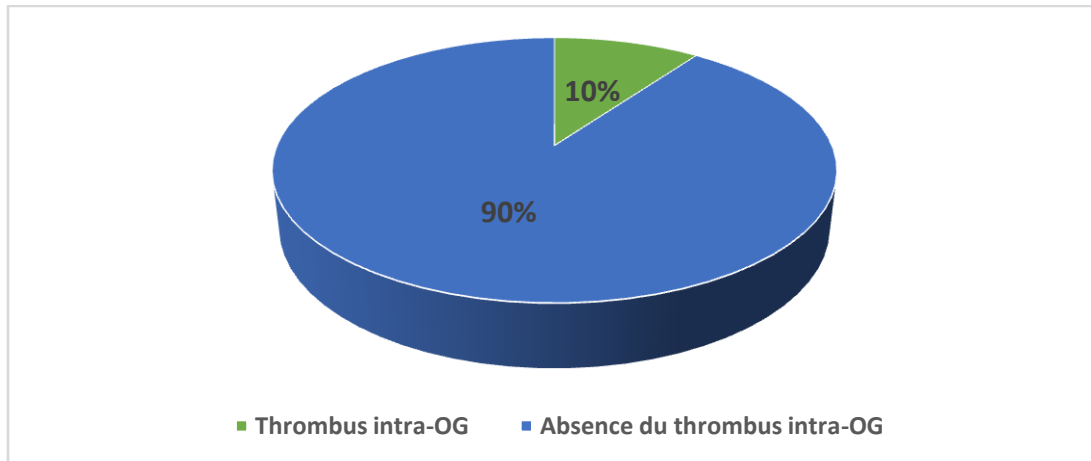


Figure 17 : Thrombus intra-OG.

- Paramètres du ventricule gauche

On a mesuré les diamètres et la fraction d'éjection du VG. Le VG est non dilaté chez 81% des patients ($DTD > 55$ mm)(Figure 18). La fraction d'éjection est basse ($<50\%$) dans 8% des cas (Figure 19).

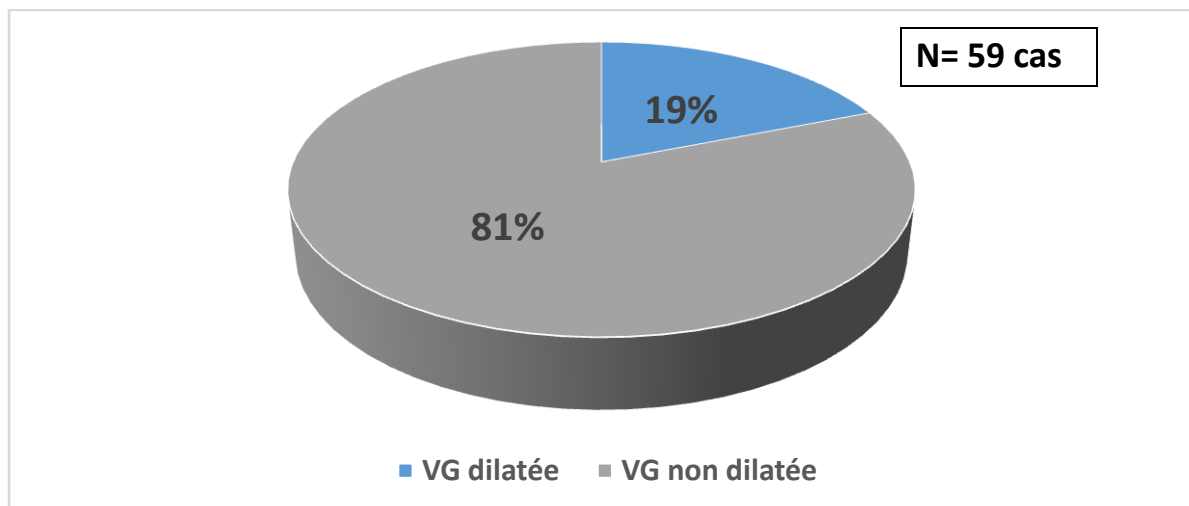


Figure 18 : Paramètre du VG.

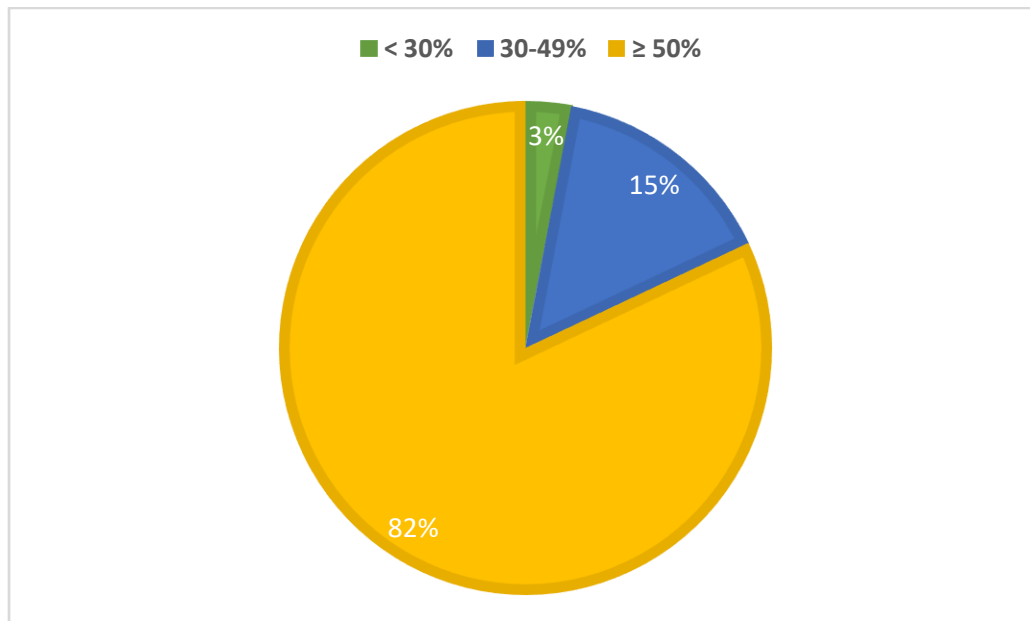


Figure 19 : Evaluation de la FEVG.

- **Mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique**

On note la présence d'une HTP importante chez 58% des patients (Figure 20). La pression artérielle pulmonaire systolique est mesurée à partir du flux d'IT au Doppler continu.

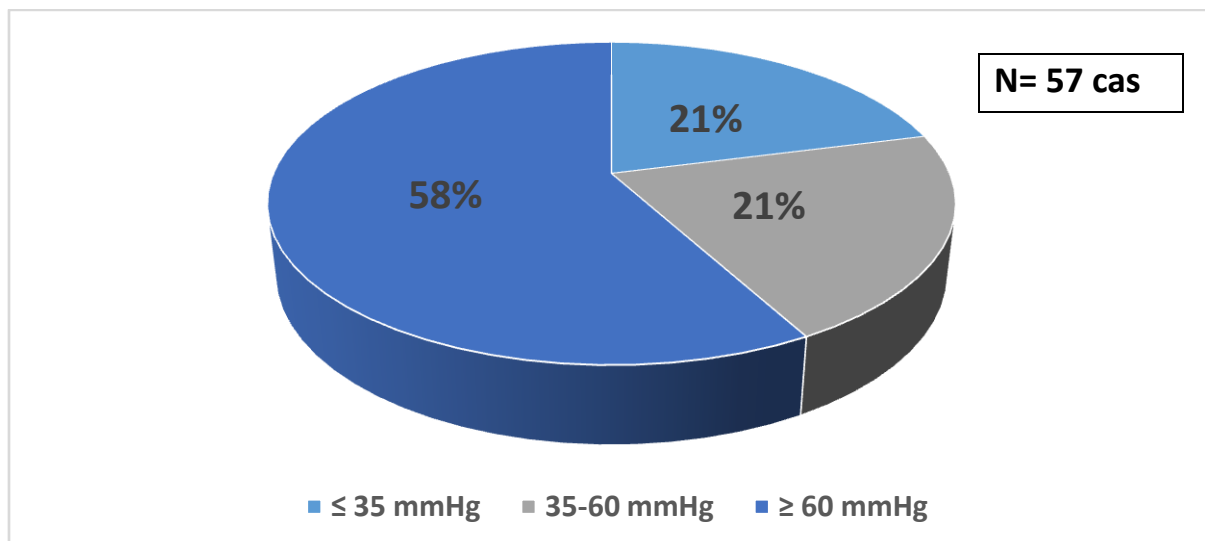


Figure 20 : Evaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique.

- Paramètres du ventricule droit

Le ventricule droit est dilaté chez 46% des patients.

- Evaluation de la veine cave inférieure

La VCI est dilatée, non compliant chez 35% des cas (Figure 21).

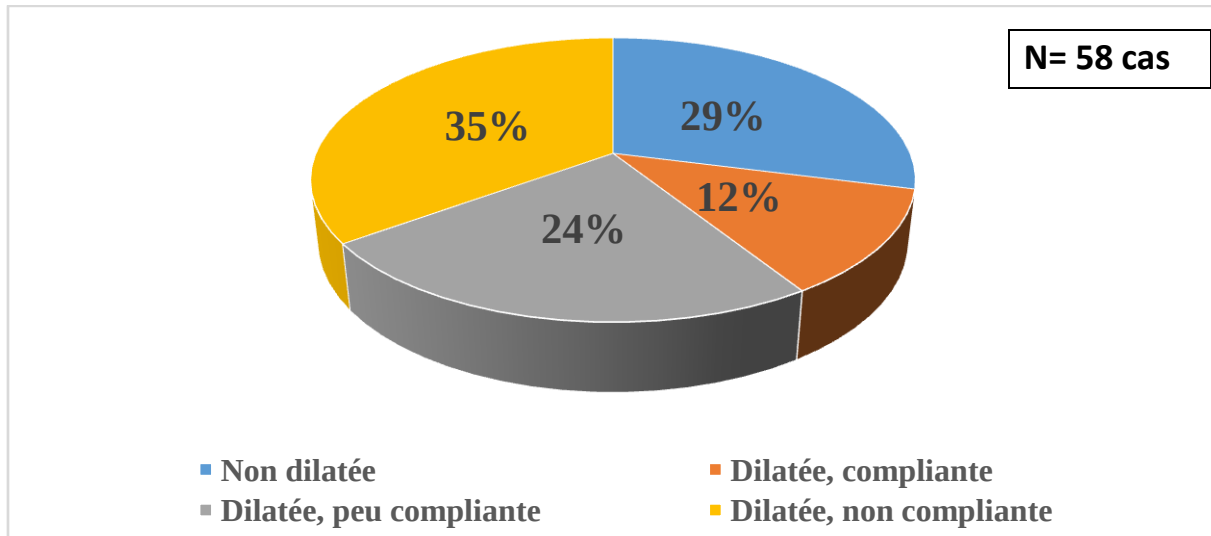


Figure 21 : Evaluation de la veine cave inférieure.

- Paramètres du péricarde

L'épanchement péricardique était présent chez 31% des cas (Figure 22).

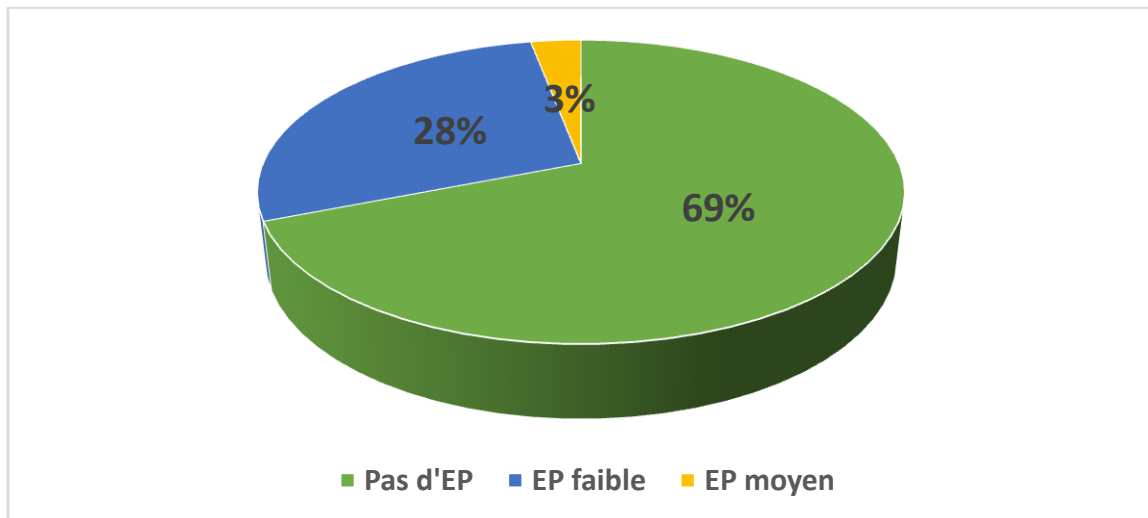


Figure 22 : Evaluation du péricarde.

9. Biologie

- Taux de l'INR

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage de l'INR à l'admission. Le taux de l'INR était entre 2 et 3 dans 18% des cas (Figure 23), sachant qu'on n'a pas d'informations sur la durée de la prise d'AVK avant l'hospitalisation, de l'observance thérapeutique et de la qualité de la surveillance d'INR.

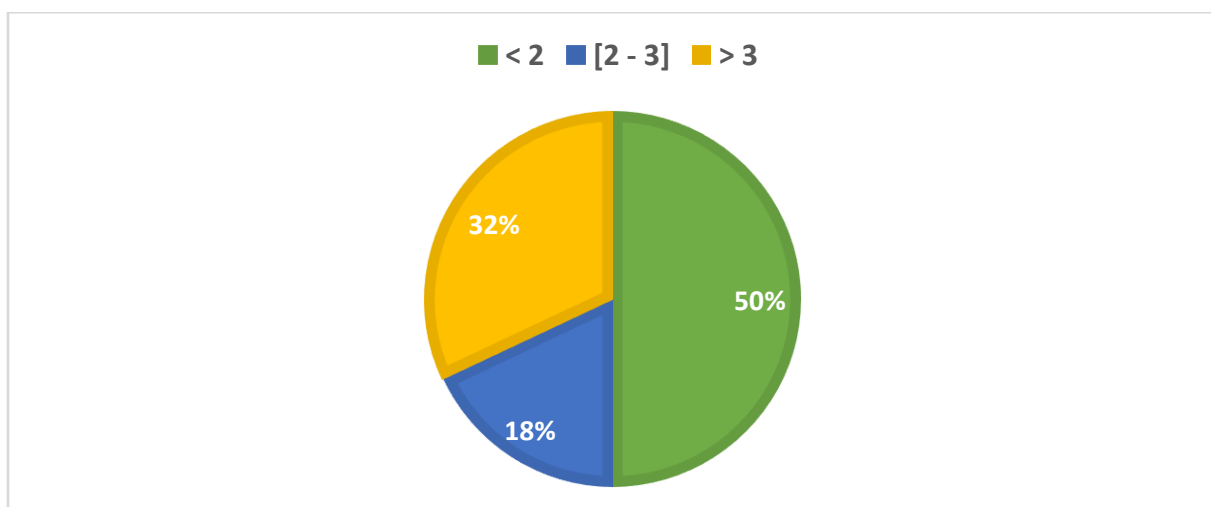


Figure 23 : Taux d'INR à l'admission.

- **Bilan thyroïdien**

La TSHus a été dosée chez 48 des patients (80%). Elle était basse chez 17% des patients (Figure 24).

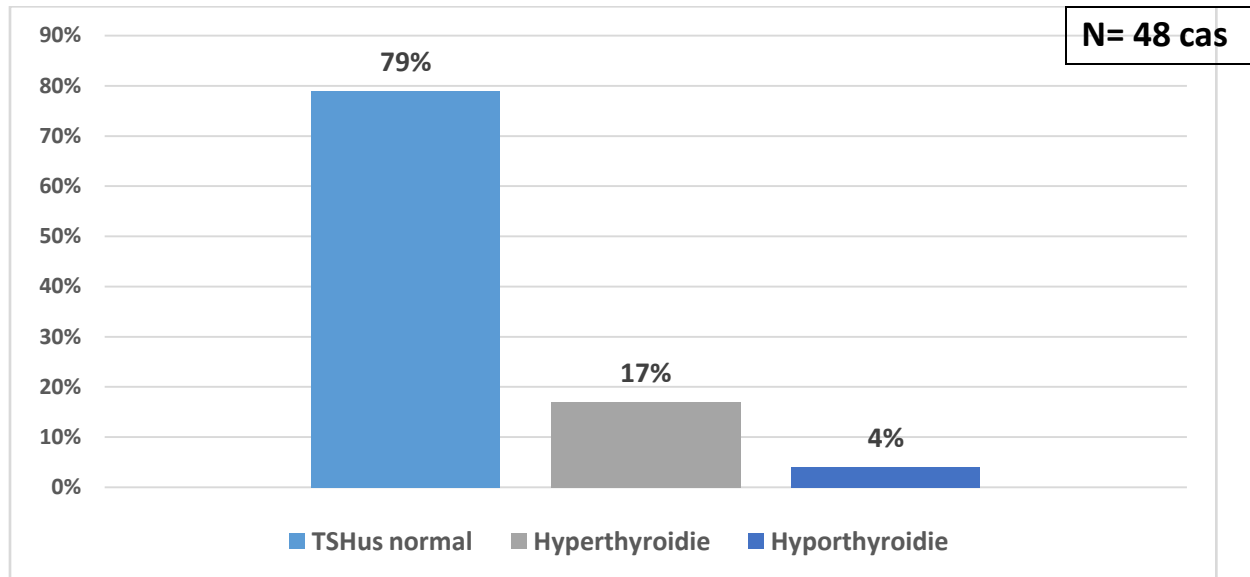


Figure 24 : TSHus à l'admission.

- **Fonction rénale**

En se basant sur la mesure de la clairance de la créatinine, 35% des patients présentaient une insuffisance rénale et qui était sévère dans 1.5% des cas (1 patient) (Figure 25).

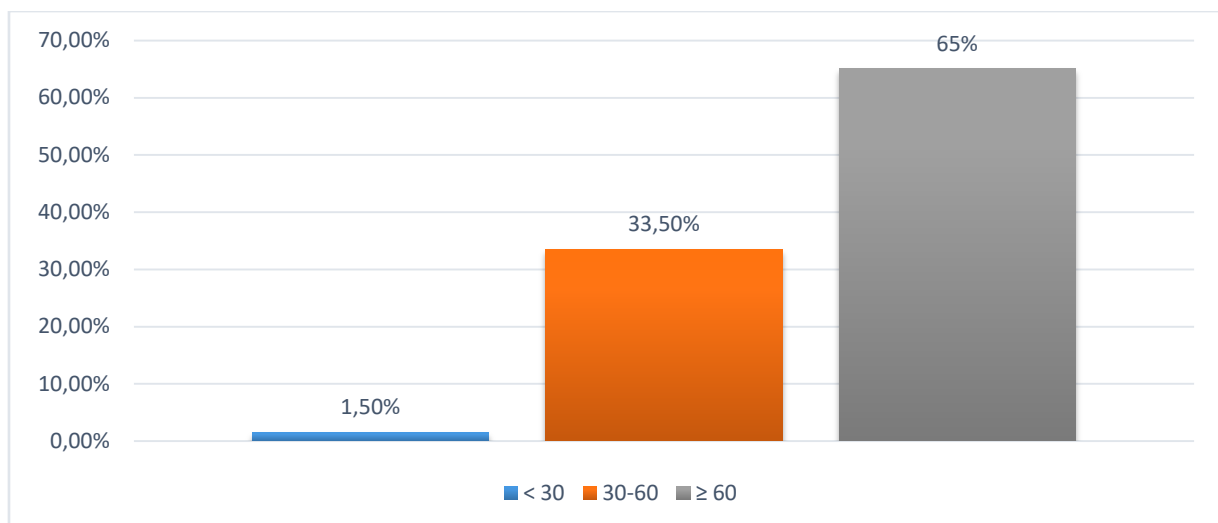


Figure 25 : Clairance de la créatinine à l'admission.

- Taux de kaliémie

La majorité des patients (85%) avaient un taux normal de kaliémie à leur admission.

- Reste du bilan biologique

Tableau 1 : Bilan biologique.

Bilan	Pourcentage
Anémie	33%
Thrombopénie	12%
GOT > 35 UI/L	47%
GPT > 30 UI/L	25%

10. Prise en charge

- Stratégie de régularisation ou de ralentissement de la fréquence cardiaque?

Le contrôle de la fréquence cardiaque est la stratégie la plus adoptée dans notre travail (62% des cas). Les médicaments les plus utilisés pour ralentir la fréquence cardiaque sont les digitaliques dans 63% des cas puis l'amiodarone dans 16% des cas (Figure 26).

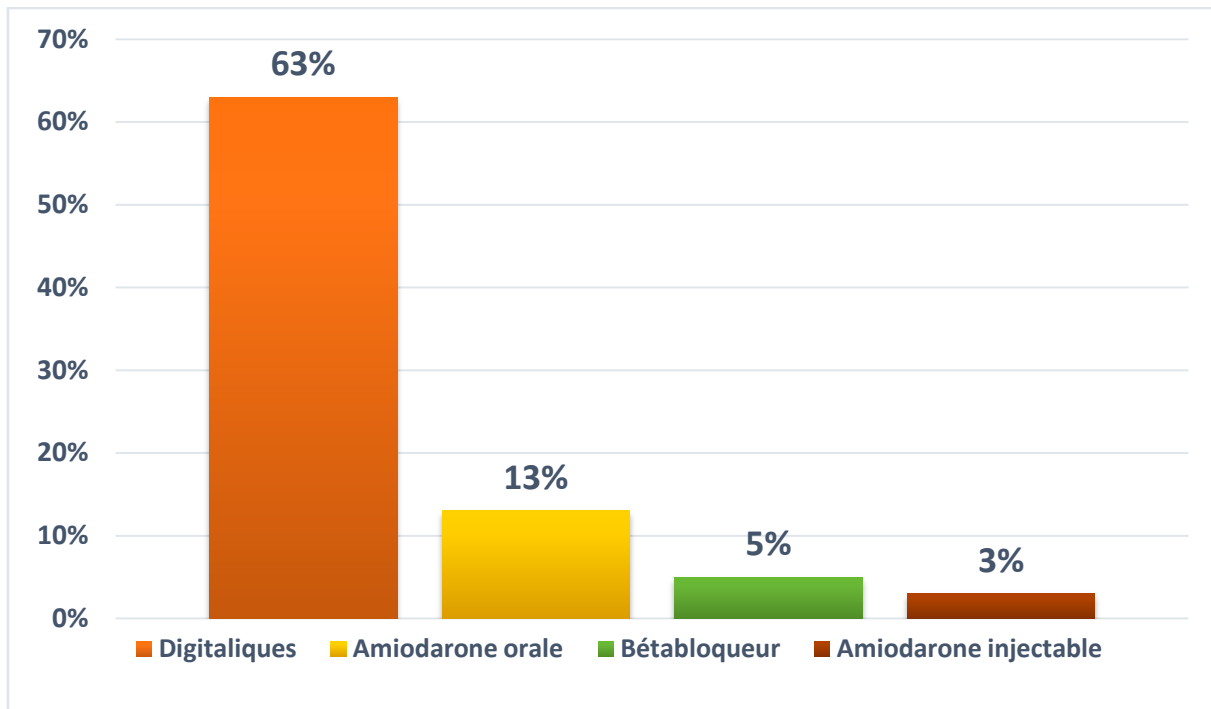


Figure 26 : Médicaments utilisés pour contrôler la FC.

- Stratégie anti-thrombotique

Au cours de leur hospitalisation, 50% des patients ont été mis sous anticoagulation par voie parentérale. Les héparines de bas poids moléculaires sont les plus utilisées (42% des cas).

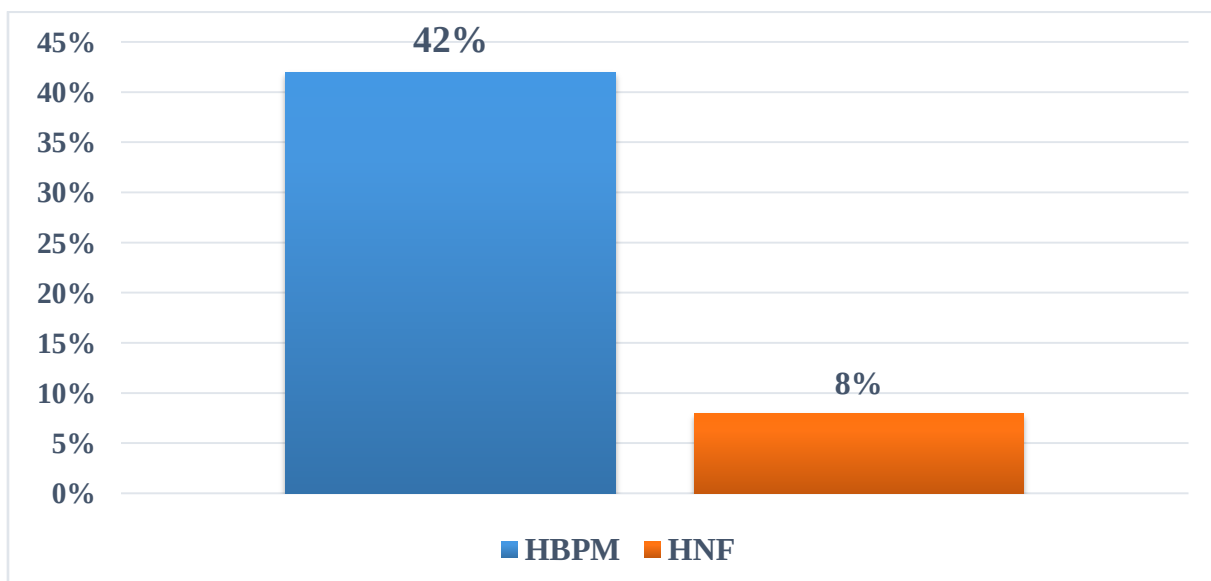


Figure 27 : Type d'héparine utilisé à l'admission.

- **Dose de l'AVK et INR à la sortie**

A la sortie, 20% des patients ont été mis sous HBPM seul avant d'être transférés pour la chirurgie. L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, seulement 30% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3) (Figure 28). On explique ce pourcentage par la sortie des malades malgré un INR non équilibré, on ajuste la dose de l'AVK et on demande aux malades de réaliser un INR en ambulatoire et de nous contacter via un numéro de téléphone spécialisé.

La dose moyenne de l'Acénocoumarol prescrits à la sortie était en moyenne de 2 mg par jour, avec des extrêmes entre 1 et 5 mg par jour.

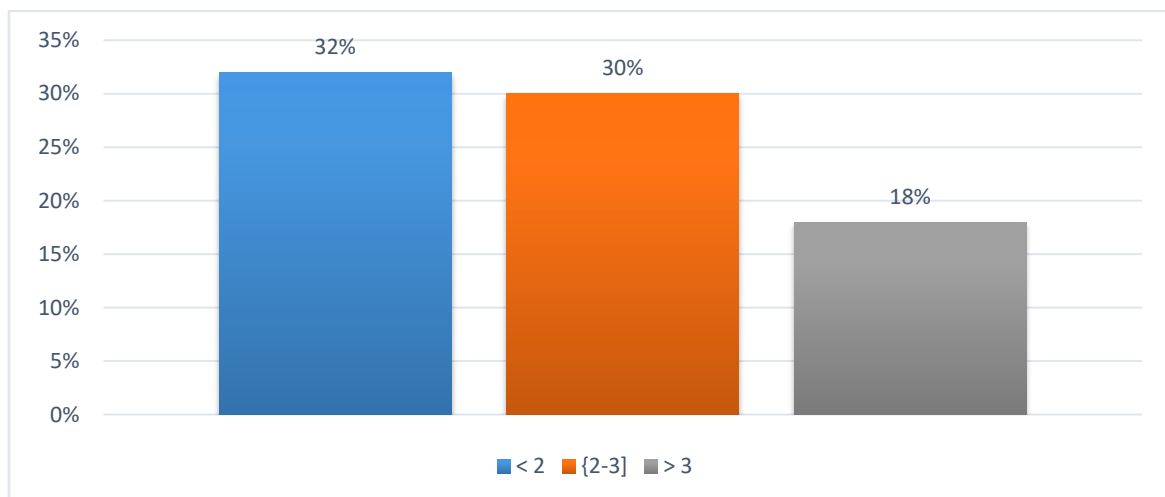


Figure 28 : Taux d'INR à la sortie.

- Traitement prescrit à la sortie

L'antiarythmique le plus prescrit était les digitaliques dans 48% suivi du bêtabloqueur dans 23%. 92% des patients étaient mis sous furosémides et 75% sous antialdostérone (Figure 29). Egalement, il existe 3% des patients misent sous antiépileptiques (Figure 30).

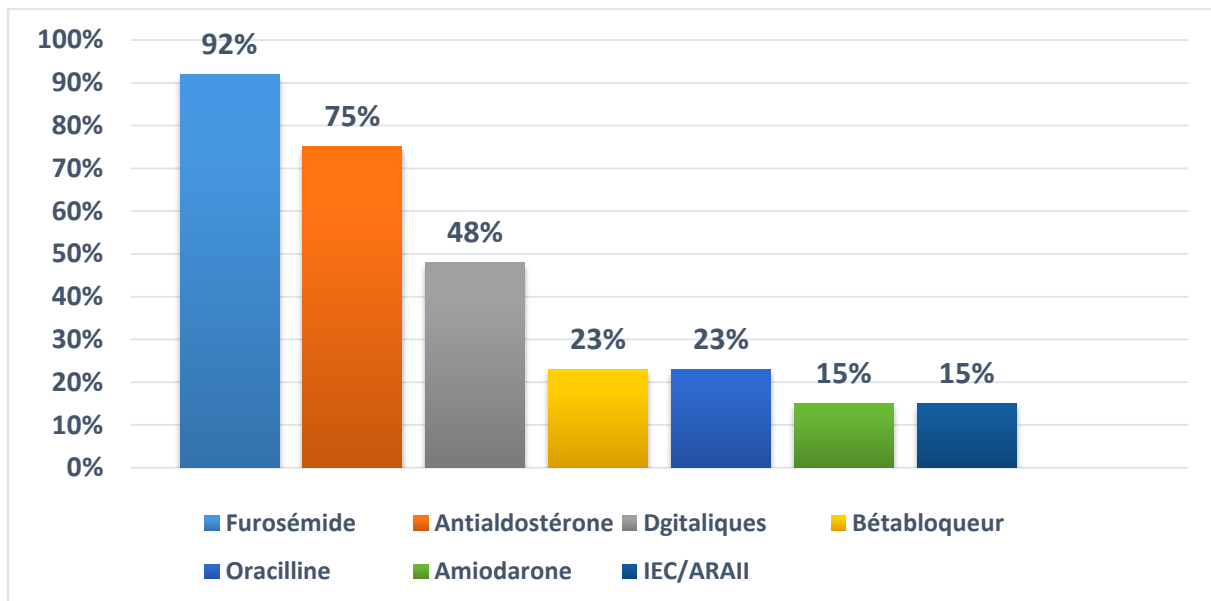


Figure 29 : Traitement prescrit à la sortie.

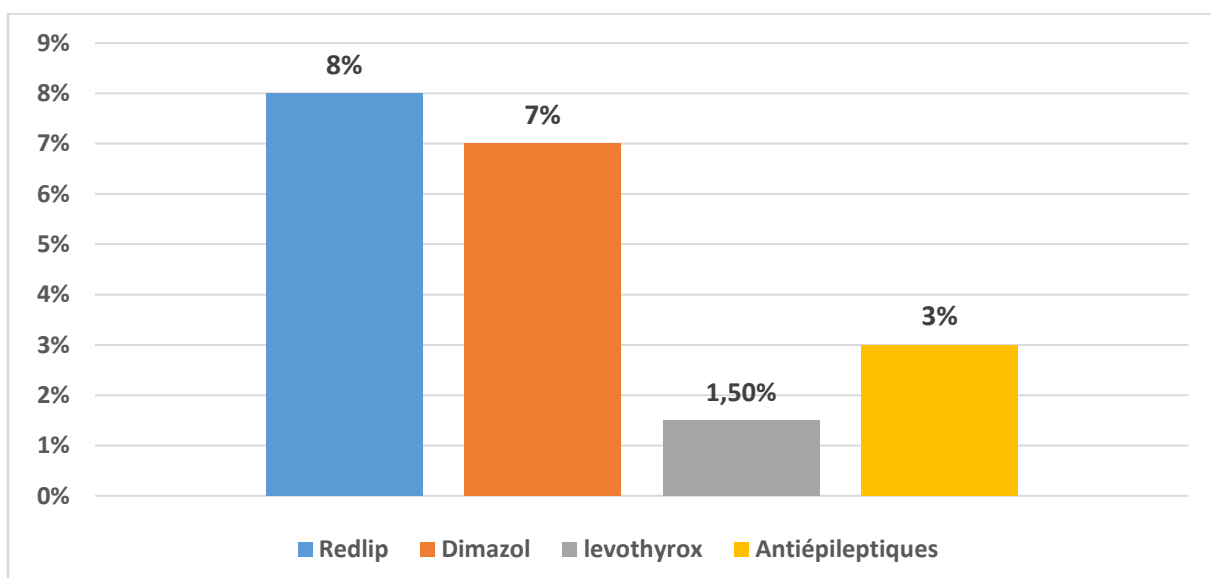


Figure 30 : Autres médicaments prescrit à la sortie.

11. Evolution hospitalière

- Evolution de la FA

Au cours de l'hospitalisation, la FA a évolué sur un mode paroxystique chez 3% des patients (2 patients) (Figure 31).

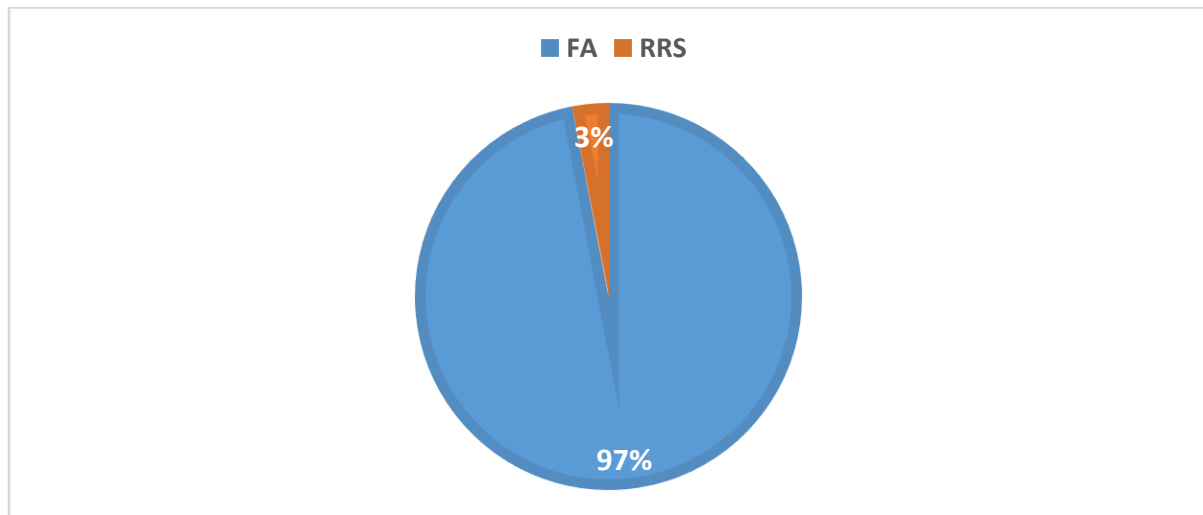


Figure 31 : Evolution de la FA.

- Durée d'hospitalisation

La durée moyenne de l'hospitalisation est de 11 jours avec des extrêmes allant de 2 jours à 45 jours.

- **Événements intra-hospitaliers**

La mortalité intra-hospitalière est de 8%. L'âge moyen des patients décédés est de 43.5 ans. Seulement 3 % des patients (soit 2 cas) qui ont présenté un événement thromboembolique type embolie de l'artère poplitée gauche et nécrose corticale laminaire (Figure 32).

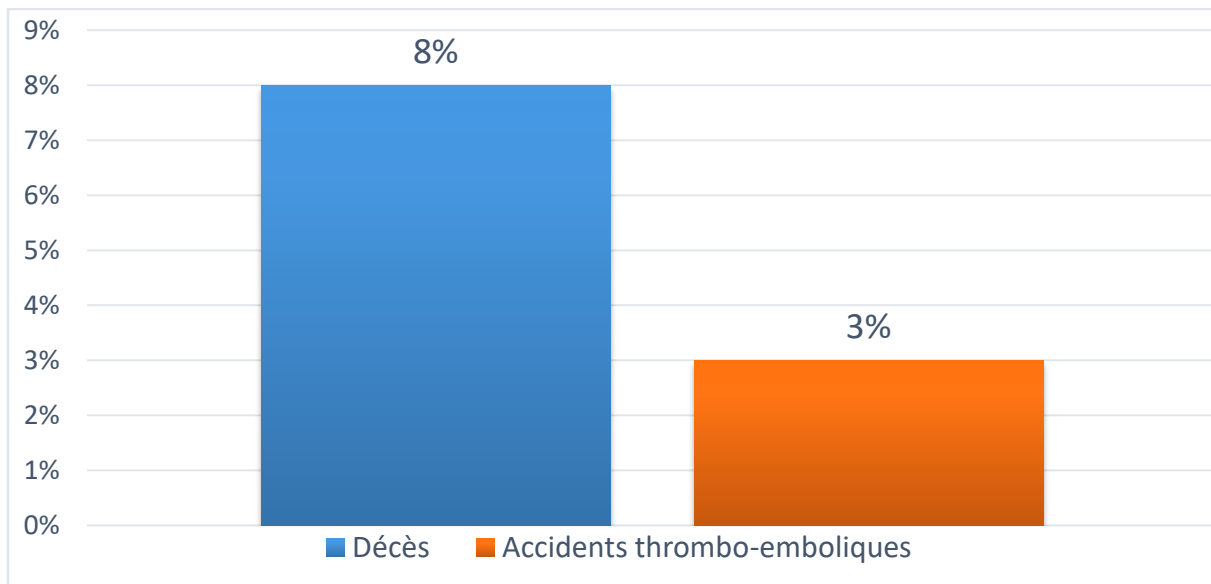


Figure 32 : Complications intra-hospitalières.

II. Résultats spécifiques

1. Patients ayant comme antécédent un AVCI/ AIT

Dans notre série, 7 patients ayant présenté comme antécédent un AVCI et 1 patient un AIT. 3 malades avaient cet antécédent plus de 7 ans.

Le tableau 2 va nous montrer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques de cette population.

Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques chez les patients porteurs d'un antécédent d'AVCI/AIT.

Age	Extrême d'âge entre 44 et 62 ans Moyen d'âge : 55 ans
Sexe	Femme 87% (7 cas)
Répartition selon l'âge	75 % des patients (6 cas) ont un âge entre 40–60 ans et 25% (2 cas) ont un âge > 60 ans
Motif d'hospitalisation	IC dans 100% des cas
Prise médicamenteuse (antiépileptique)	0%
RM très serré	100% des cas
RM isolé	38% des patients (3 cas)
Signes d'ICD	75% (6 cas)
OG très dilaté ($S > 40$ cm ²) ($D \geq 50$ mm)	50% des patients (4 cas) 86% des patients (6 cas) (N= 7 cas)
Contraste spontané intra-	13 % des patients (1 cas)

OG	
Thrombus intra-OG	13% des patients (1 cas)
Fraction d'éjection < 50%	38% des patients (3 cas)
VD dilaté > 27 mm	63% des patients (5 cas)
VCI dilaté < 21 mm	63% des patients (5 cas)
GOT > 35 UI/L	38% des patients (3 cas)
GPT > 30 UI/L	13% des patients (1 cas)
Accidents thromboemboliques	0%
Décès	13% des patients (1 cas)

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage de l'INR à l'admission. Le taux de l'INR était entre 2 et 3 dans 37% des cas (Figure 33).

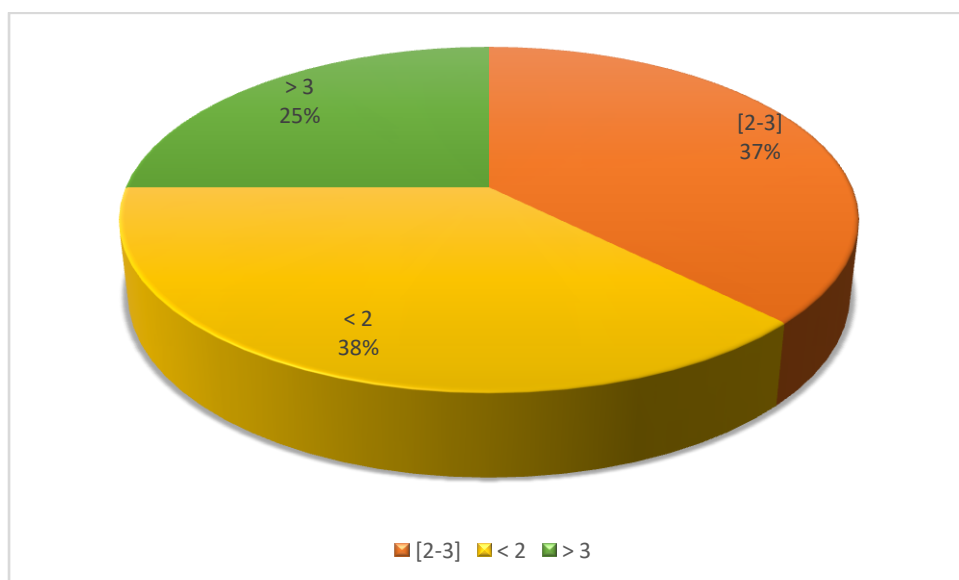


Figure 33 : Taux d'INR à l'admission.

L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, seulement 17% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3). (Figure 34).

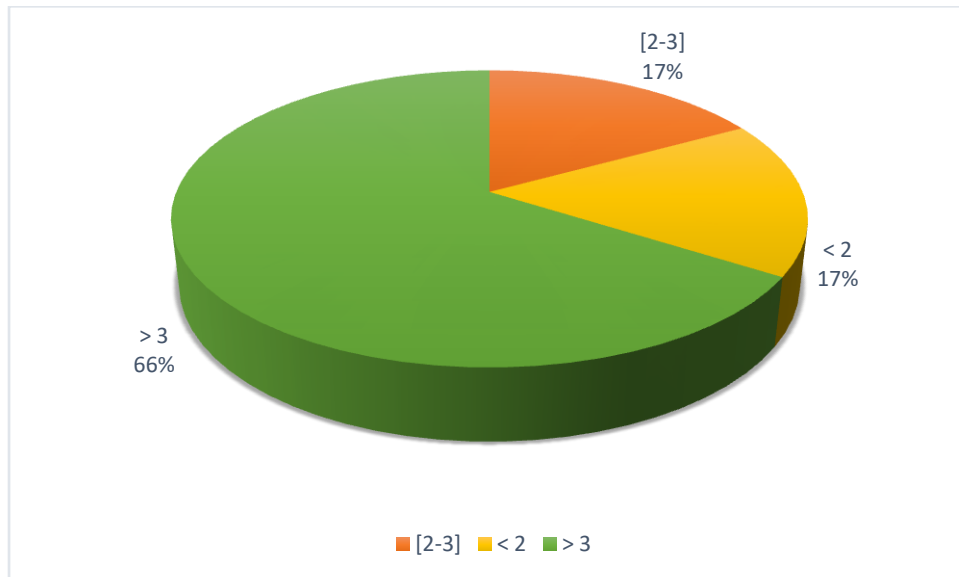


Figure 34 : Taux d'INR à la sortie.

2. Patients porteurs d'un RM très serré

Dans notre série, 73% des patients (44 cas) avaient un RM très serré $< 1 \text{ cm}^2$

Le tableau 3 va nous montrer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques de cette population.

Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques chez les patients porteurs d'un RM très serré.

Age	Extrême d'âge entre 20 et 65 ans Moyen d'âge : 47.5 ans
Sexe	Femme 77% (34 cas)
Répartition selon l'âge	21 % (9 cas) des patients ont un âge < 40 ans et 70% (31 cas) ont un âge entre 40 et 60 ans.
Motif d'hospitalisation	IC dans 89 % des cas (39 cas)
Prise médicamenteuse (antiépileptique)	4% (2 cas)
RM isolé	43% des patients (19 cas)
Signes d'ICD	73% (32 cas)
OG dilaté ($S > 40 \text{ cm}^2$) ($D \geq 50 \text{ mm}$)	55% des patients (24 cas) 82% des patients (36 cas)
Contraste spontané intra-OG	43% des patients (19 cas)
Thrombus intra-OG	14% des patients (6 cas)
Fraction d'éjection $< 50\%$	16% des patients (7 cas)
VD dilaté $> 27 \text{ mm}$	52% des patients (23 cas)
VCI dilaté $> 21 \text{ mm}$	70% des patients (31 cas)

GOT > 35 UI/L	48% des patients (21 cas)
GPT > 30 UI/L	23% des patients (10 cas)
Accidents thromboemboliques	4% (2 cas)
Décès	7% des patients (3 cas)

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage de l'INR à l'admission. Le taux de l'INR était entre 2 et 3 dans 18% des cas (Figure 35).

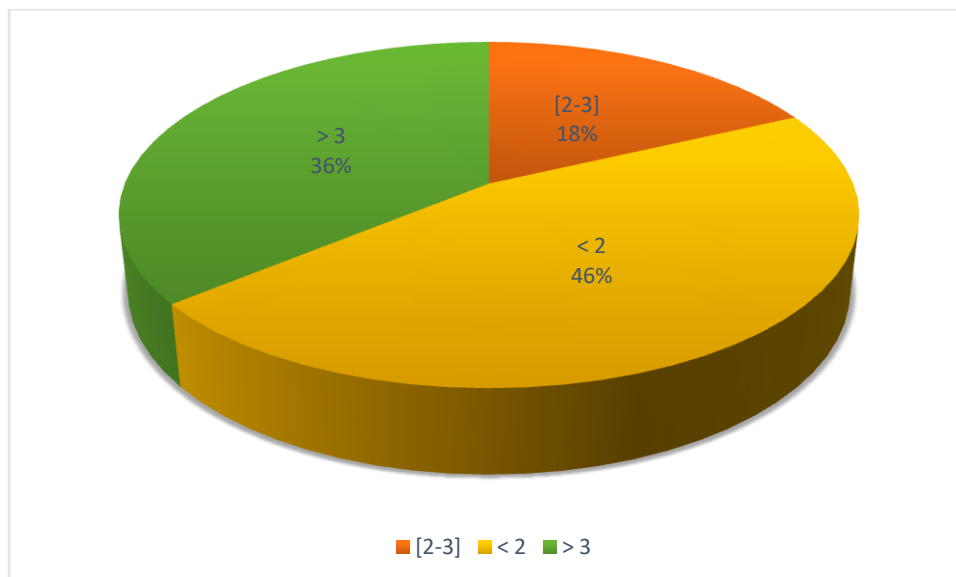


Figure 35 : Taux d'INR à l'admission.

L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, seulement 47% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3) (Figure 36).

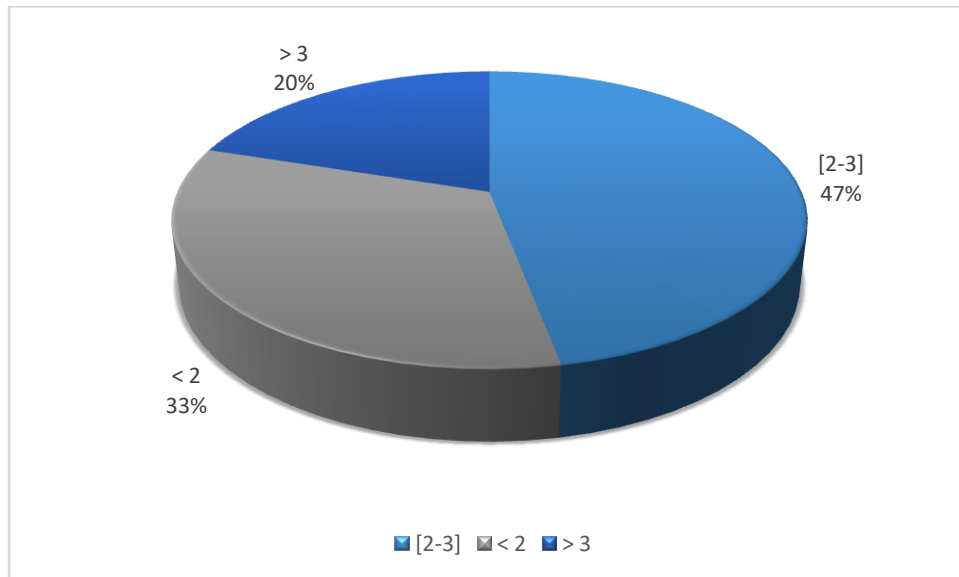


Figure 36 : Taux d'INR à la sortie.

3. Patients porteurs d'une OG très dilatée

Dans notre série, 26 des patients avaient une OG très dilatée avec un diamètre ≥ 50 mm et une surface > 40 cm².

Le tableau 4 va nous montrer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques de cette population.

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques chez les patients porteurs d'une OG très dilatée.

Age	Extrême d'âge entre 20 et 77 ans Moyen d'âge : 48.6 ans
Sexe	Femme 69% (18 cas)
Répartition selon l'âge	23 % (6 cas) des patients ont un âge < 40 ans et 65% (17 cas) ont un âge entre 40 et 60 ans.
Motif d'hospitalisation	IC dans 92% des cas (24 cas)
Prise médicamenteuse (antiépileptique)	4% (1 cas)
RM très serré	85% des patients (22 cas)
RM isolé	23% des patients (6 cas)
Signes d'ICD	73% (19 cas)
Contraste spontané intra-OG	54% des patients (14 cas)
Thrombus intra-OG	8% des patients (2 cas)
Fraction d'éjection $< 50\%$	15% des patients (4 cas)
VD dilaté > 27 mm	56% des patients (14 cas)

VCI dilaté > 1 mm	73% des patients (19 cas)
GOT > 35 UI/L	44% des patients (11 cas)
GPT > 30 UI/L	16% des patients (4 cas)
Accidents thromboemboliques	4% (1 cas)
Décès	15% des patients (4 cas)

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage de l'INR à l'admission. Le taux de l'INR était entre 2 et 3 dans 12% des cas (Figure 37).

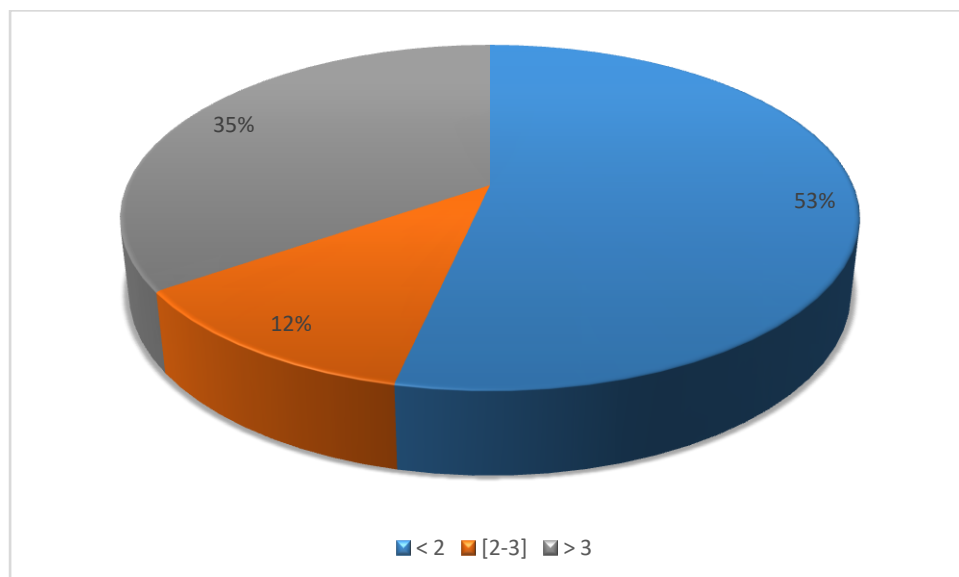


Figure 37 : Taux d'INR à l'admission.

L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, 53% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3) (Figure 38).

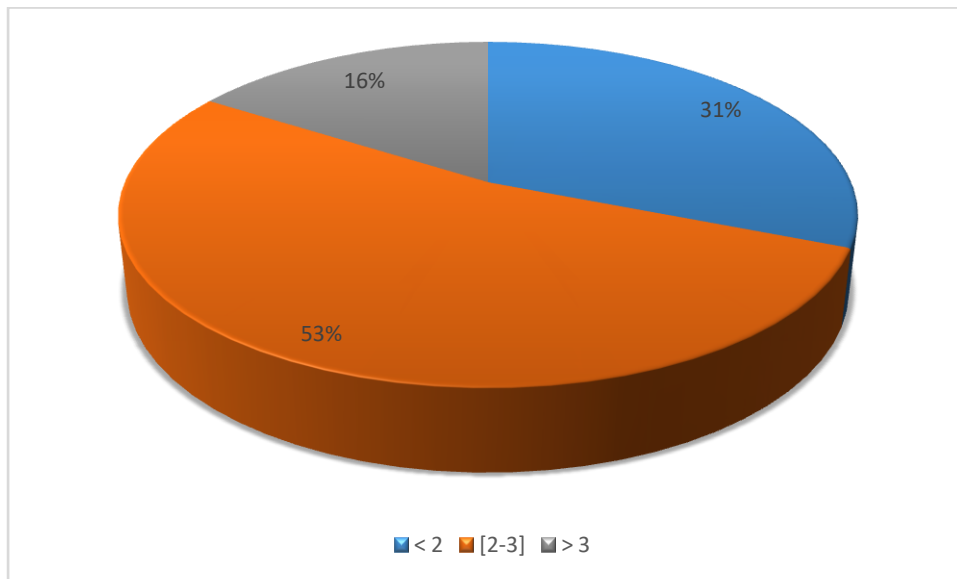


Figure 38 : Taux d'INR à la sortie.

4. Patients porteurs d'une dysfonction VG

Dans notre série, 18% des patients (11 cas) avaient une fraction d'éjection (FE) altérée < 50%, dont 3% (2 cas) avaient une fraction d'éjection < 30%.

Le tableau 5 va nous montrer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques de cette population.

Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques chez les patients porteurs d'une dysfonction VG.

Age	Extrême d'âge entre 33 et 77 ans Moyen d'âge : 50.5 ans
Sexe	Homme 55% (6 cas)
Répartition selon l'âge	64 % (7 cas) des patients ont un âge entre 40–60 ans
Motif d'hospitalisation	IC dans 91% des cas (10 cas)
Prise médicamenteuse (antiépileptique)	0%
RM très serré	64% des patients (7 cas)
RM isolé	18% des patients (2 cas)
Signes d'ICD	82% des patients (9 cas)
OG dilaté ($S > 40 \text{ cm}^2$)	45% des patients (5 cas) (N= 10 cas)
($D \geq 50 \text{ mm}$)	82% des patients (9 cas) (N= 10 cas)
Contraste spontané intra-OG	27 % des patients (3 cas)
Thrombus intra-OG	0%
VD dilaté $> 27 \text{ mm}$	36% des patients (4 cas)
VCI dilaté $> 21 \text{ mm}$	73% des patients (8 cas)
GOT $> 35 \text{ UI/L}$	36% des patients (4 cas)
GPT $> 30 \text{ UI/L}$	45% des patients (5 cas)
Accidents thromboemboliques	0%
Décès	18% des patients (2 cas)

Tous les malades ont bénéficié d'un dosage de l'INR à l'admission. Le taux de l'INR était entre 2 et 3 dans 27% des cas (Figure 39).

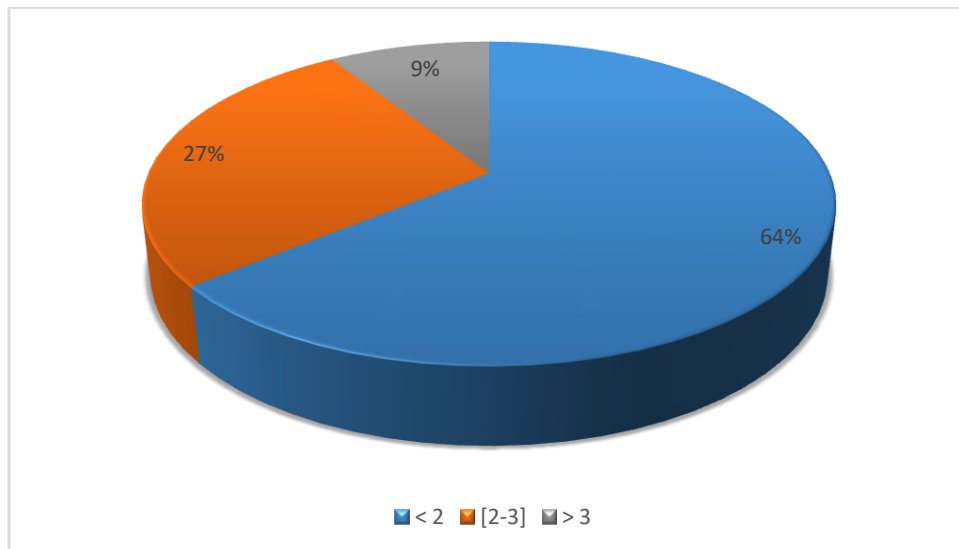


Figure 39 : Taux d'INR à l'admission.

L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, seulement 33% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3) (Figure 40).

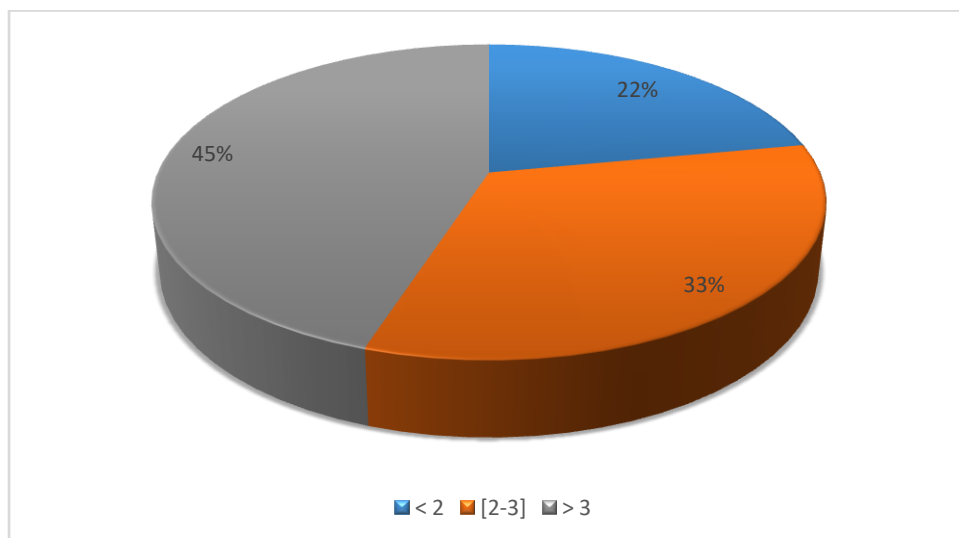


Figure 40 : Taux d'INR à la sortie.

Notre étude en bref

- Entre janvier 2009 et décembre 2018, 276 patients ont présenté une sténose mitrale $\geq 1.5\text{cm}^2$ en fibrillation auriculaire, dont 22% des malades (soit 60 patients) étaient mis sous AVK avant l'hospitalisation et avaient un INR à l'admission.
- La moyenne d'âge est de 47 ans, avec des extrêmes d'âge entre 20 ans et 77 ans.
- Il y a une nette prédominance féminine (77% des cas) avec un sexe ratio à 0.3.
- La décompensation aigue d'une insuffisance cardiaque chronique était l'indication d'hospitalisation la plus fréquente.
- Les événements thromboemboliques étaient présents dans 15% des cas : AVC/AIT (13,5%), ischémie aigue des MI (1,5%).
- La sténose mitrale est très serrée dans 73% des cas.
- La sténose mitrale était isolée chez 38% des patients.
- Le diamètre de l'OG était ≥ 50 mm chez 89% des patients.
- La surface de l'OG était $> 40\text{ cm}^2$ chez 49% des patients.
- Le contraste spontané intra-OG était présent dans 33% des cas et le thrombus intra-OG chez 10% des patients.
- Le VG est non dilaté chez 81% des patients (DTD > 55 mm).
- La fraction d'éjection est basse ($< 50\%$) dans 18% des cas.
- Le ventricule droit est dilaté chez 46% des patients.
- La VCI est dilatée, non compliante chez 35% des cas.

- Le taux de l'INR était entre 2 et 3 dans 18% des cas, sachant qu'on n'a pas des informations sur la durée de la prise d'AVK avant l'hospitalisation, de l'observance thérapeutique et de la qualité de la surveillance d'INR.
- A l'admission, 50% des patients ont été mis sous anticoagulation par voie parentérale. Les héparines de bas poids moléculaires sont les plus utilisées (42% des cas).
- A la sortie, seulement 30% des malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3). On explique ce pourcentage par la sortie des malades malgré un INR non équilibré, on ajuste la dose de l'AVK et on demande aux malades de réaliser un INR en ambulatoire et de nous contacter via un numéro de téléphone spécialisé.
- La mortalité intra-hospitalière est de 8%.
- L'âge moyen des patients décédés est de 43.5 ans.
- 3 % des patients (soit 2 cas) qui ont présenté un événement thromboembolique type embolie de l'artère poplitée gauche et nécrose corticale laminaire.

DISCUSSION

I. Population à haut risque thromboembolique

L'étiologie la plus courante de la sténose mitrale est la cardiopathie rhumatismale. Malgré son incidence réduite dans les pays développés, elle reste un problème majeur dans les pays en développement. La sténose mitrale devient plus grave lorsqu'elle se complique d'une fibrillation auriculaire. Elle affecte environ 40% des patients atteints d'une sténose mitrale et elle prédispose ces patients à un événement thromboembolique [1].

L'embolie systémique est une complication bien connue dans le cas d'une maladie mitrale compliquée d'une fibrillation auriculaire. L'âge avancé, les antécédents thromboemboliques, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire gauche systolique avec une FE inférieure à 40 % et l'OG dilatée sont des facteurs de risque thromboembolique majeurs [2].

Dans une étude cas-témoins rétrospective réalisé dans Tabriz Heart Center entre mars 2002 et mars 2012, 819 patients ont présenté une sténose mitrale mais seulement 603 ont été inclus dans l'étude selon qu'ils étaient en rythme sinusal ou en fibrillation auriculaire (le reste des patients (216 patients) sont exclus vu qu'ils avaient un diagnostic d'hypertension artérielle, d'hyperthyroïdie, cardiopathie ischémique, sténose de la valve aortique plus que légère et insuffisance aortique ou régurgitation mitrale de gravité plus que modérée) [2]. Dans cette étude, deux cents des patients (33%) avaient une fibrillation auriculaire. Ils étaient significativement plus âgés que ceux du groupe de rythme sinusal. Ils avaient plus d'évènements thromboemboliques du système nerveux central. Ils avaient Plus de dyspnée classe III et IV de la NYHA. Le diamètre de l'OG était plus grand chez les patients atteints de FA. Le diamètre télédiastolique du VG étaient similaires dans les deux groupes, la

fraction d'éjection VG était légèrement supérieure dans le groupe RS. Il n'y avait pas de différence concernant la valve mitrale et l'insuffisance tricuspide entre les patients atteints d'une FA et les patients porteurs d'un RRS [2].

Dans notre étude, 67 % des patients ont un âge entre 40–60 ans. 15% des patients avaient un événement thromboembolique: AVC/AIT (13,5%), ischémie aigue des MI (1,5%). Tous les malades ont présenté une dyspnée (classe IV de la NYHA dans 82% des cas). Le diamètre de l'OG était ≥ 50 mm chez 89% des patients et la surface était > 40 cm² chez 49% des patients). Le VG était non dilaté chez 81% des patients (DTD > 55 mm). La fraction d'éjection était basse ($< 50\%$) dans 18% des cas.

Les patients porteurs d'une sténose mitrale et d'une fibrillation auriculaire présentent un risque d'AVC embolique entre 7% et 15% par an. Après un premier événement embolique, le taux de récurrence avant l'anticoagulation est multiplié par 2 [1].

Aux urgences de l'hôpital Général Wards, l'embolie cérébrale compliquant la sténose mitrale représente moins de 10% des patients ayant subi un AVC [3].

L'incidence annuelle d'AVC chez les patients porteurs d'une FA est estimée à 5%, soit 2 à 7 fois plus élevée que dans la population normale. Lorsque la FA est associée à une cardiopathie rhumatismale, ce risque augmente de 5 fois par rapport à une FA d'origine non rhumatismale ou 17 fois par rapport à la population témoin [4].

Plusieurs série qui ont étudié des patients porteurs d'un accident vasculaire cérébral, ont constaté que près d'un quart des patients ont une dysfonction ventriculaire gauche (VG), et que cette dysfonction VG, même mineure, est associée de façon indépendante à un risque d'embolie cérébrale pratiquement multiplié par 4

[5].

Dans l'étude SAVE, il existait une relation inverse entre le risque d'AVC et la fraction d'éjection, avec une augmentation de 18 % du risque pour chaque diminution de 5 % de la FEVG(4). Une méta-analyse, publiée en 2007, a évalué le taux d'AVC dans l'insuffisance cardiaque et montré un risque de 1,8 % durant la première année, augmentant à 4,7 % après 5 ans de suivi [5].

Le risque relatif de décès au cours d'une embolie cérébrale chez les patients en fibrillation auriculaire est deux à trois fois supérieur à celui des accidents vasculaires cérébraux survenant chez les patients en rythme sinusal [6].

II. L'anticoagulation et les méthodes de surveillance

La fibrillation auriculaire compliquant la sténose mitrale est fait partie de la définition de la FA valvulaire. La différence entre la FA « valvulaire » et « non valvulaire » reste sujet à controverses. Actuellement, la FA« valvulaire » fait référence aux patients avec rétrécissement mitral ou prothèse valvulaire cardiaque (mécanique et biologique (< de 3 mois)) (ainsi qu'aux plasties mitrales moins de 3 mois dans les recommandations nord-américaine) et qui nécessite un traitement par AVK. Les valvulopathies, telles que l'insuffisance mitrale, le rétrécissement aortique ou l'insuffisance aortique ne sont pas associés à un bas débit dans l'oreillette gauche et semblent ne pas augmenter le risque thromboembolique lié à la FA [7].

Les antivitamines K font partie de la famille des anticoagulants oraux, ils sont utilisables en traitement de longue durée. On distingue deux groupes en fonction de leur structure chimique : les dérivés coumariniques : la Warfarine (Coumadine*), l'Acénocoumarol (Sintrom*) et les dérivés de l'indanedione tels la fluindione (Préviscan*). Dans notre étude tous les malades ont reçus l'Acénocoumarol.

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines.

Le test biologique adapté et utilisé pour surveiller l'efficacité de l'AVK est la mesure du temps de Quick exprimé en INR (International Normalized Ratio). Le temps de Quick permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont déprimés par les antivitamines K. Le facteur IX, lui aussi déprimé par les antivitamines K, n'est pas exploré par le temps de Quick. En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1.

Les antivitamines K restent le traitement de choix pour traiter et prévenir les événements thromboemboliques au long cours chez les patients porteurs d'une FA valvulaire incluant la sténose mitrale. L'INR cible pour obtenir une efficacité thérapeutique est entre 2 et 3.

Les antivitamines K, avec un INR entre deux et trois réduisent de 62 % les accidents vasculaires cérébraux au cours de la FA avec un risque hémorragique de 1,4 à 3,6 % [8]. Le risque d'embolie cérébrale est majeur au cours d'un rétrécissement mitral et chez les patients ayant une prothèse en position mitrale. Dans ces cas, malgré le traitement anticoagulant, ce risque varie de 1,5 à 3 % par an [8].

Fleming et Bailey ont fortement recommandé des anticoagulants à long terme chez les patients porteurs d'une sténose mitrale compliquée d'un événement embolique. Une étude incluant 217 patients traités sur une période de neuf ans et demi, a objectivé la survenue de 5 autres événements emboliques [9]. Dans la

sténose mitrale avec fibrillation auriculaire persistante, le risque de récurrence après deux ans de traitement anticoagulant reste élevé [3].

L'AVK est indiqué lorsque la FEVG altérée est associée à une FA vu le risque thromboembolique qui présente. L'étude WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) qui a inclus 2 300 patients porteurs d'une FEVG altérée en RS et qui a comparé l'aspirine à la warfarine n'a pas montré de différence significative AVC ischémique– AVC hémorragique–mortalité [5].

La FA« valvulaire » incluant le rétrécissement mitral nécessite un traitement obligatoirement par l'AVK. Sa morbi-mortalité est due à la difficulté de maintenir le patient dans sa fourchette thérapeutique. Leur utilisation nécessite des modalités de prescription, de dispensation et d'administration rigoureuses. Un suivi biologique régulier est impératif pour éviter soit un accident hémorragique soit un accident thromboembolique. En 1998, l'enquête des centres de pharmacovigilance a mis en évidence que 13 % des hospitalisations pour effets indésirables, étaient liées à une hémorragie sous anticoagulants [10].

L'AVK reste un traitement difficile à gérer. En parallèle, il existe des anticoagulants oraux directs (AOD) qui ont l'AMM dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes qui présente une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque : le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont commercialisés sous les noms de Pradaxa, Xarelto et Eliquis. Leurs mécanismes d'action sont différents de celui des AVK :

- Rivaroxaban, apixaban : inhibiteurs directs du facteur Xa
- Dabigatran : inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)

La méta-analyse de Ruff [11] reprenant les 4 grandes études comparant les AOD à la warfarine dans la FA non valvulaire (étude RE-LY pour le dabigatran,

ROCKET-AF pour le rivaroxaban et ARISTOTLE pour l'apixaban et ENGAGE-AF pour l'edoxaban) montre que les AOD réduisent de 19% les accidents vasculaires cérébraux ou les embolies systémiques de manière significative par rapport à la warfarine. Ils réduisent également la mortalité et l'hémorragie intracrânienne, mais augmentent les hémorragies digestives.

En comparaison avec l'AVK, ces AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique régulière. Les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses et ils sont prescrits en dose fixe. Mais comme tous les anticoagulants, ils sont responsables de complications hémorragiques graves voire mortelles.

La sécurité d'utilisation des AOD n'est pas meilleure que celle sous AVK, parce qu'il existe des limites :

- La compliance au traitement est difficile à évaluer en l'absence de surveillance biologique, surtout en cas de surdosage ou de nécessité de geste chirurgical en urgence, dans ces cas-là, seul la dialyse semble être un recours [12].
- Leurs coûts restent élevés.
- L'adaptation des posologies est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
- Le risque d'interactions médicamenteuses est présent notamment avec les inhibiteurs calciques et les Antiarythmiques tels que l'amiodarone.
- Présence d'antidote spécifique au dabigatran (Praxbind® idarucizumab) au Maroc mais reste très chère.
- Absence d'antidote pour les inhibiteurs directs du facteur Xa (les deux antidotes sont en développement). Ce qui impose un arrêt du traitement avant une chirurgie programmée, et il pose un problème de prise en charge lors d'une chirurgie en urgence ou un surdosage chez les patients traités par ces médicaments.

En Mai 2018 la HAS [13] a publié une fiche de bon usage des anticoagulants oraux. Elle rappelle que les AVK restent la référence dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire (valvulaire ou non valvulaire) et que les AOD utilisés en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, parce qu'ils n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

La différence entre FA valvulaire et non valvulaire reste controversée surtout dans l'évaluation des AOD, de nombreux patients ne peuvent bénéficier de cette alternative thérapeutique devant l'absence de définition consensuelle. Les recommandations insistent sur la prescription de l'AVK dans la FA valvulaire. Les autres valvulopathies qui sont fréquemment rencontrées en pratique courante, ne semblent en revanche pas associées à un risque thromboembolique et pourraient donc bénéficier d'un traitement par AOD [7].

Dans les différentes études qui comparent l'AVK aux AOD, la définition de la pathologie valvulaire est très variables. Dans l'étude RE-LY «Dabigatran», on trouve des patients porteurs ou non d'une insuffisance cardiaque avec une sorte de «maladie cardiaque valvulaire», mais aucune information sur les résultats n'est actuellement disponible pour ces patients [14]. L'étude ROCKET-AF «Rivaroxaban» a exclu seulement la sténose mitrale et les prothèses valvulaires [15]. L'étude ARISTOTLE «apixaban» a exclu la sténose mitrale cliniquement significative (modérée ou sévère) [16] et l'étude ENGAGE-AF «edoxaban» a exclu les patients présentant une sténose mitrale modérée ou sévère ou une prothèse valvulaire [17].

Dans les cas où l'AVK reste la seule alternative, c'était nécessaire de chercher une méthode qui donne une idée sur l'équilibre des patients traités. Dernièrement, Plusieurs essais cliniques ont utilisé une méthode qui s'appelle le TTR (time in

therapeutic range) qui permet de calculer le pourcentage de temps passé en zone thérapeutique en utilisant l'INR [18]. Il donne une idée de l'équilibre du patient sous AVK et Il est corrélé au risque de survenue d'événements hémorragiques ou thrombotiques. Le TTRest très utilisé en recherche clinique mais très peu en pratique courante. La balance bénéfice/risque semble favorable lorsque le temps passé dans la zone thérapeutique cible est $\geq$ à 70 % [19].

En 1993, Rosendaal a montré que, sur un large échantillon de patients, l'intervalle de temps qui sépare deux INR consécutifs, pouvait être divisé en deux périodes d'égale durée : l'une à laquelle on affecte la valeur du premier INR et l'autre, la valeur du second INR. Cela supposait une variation linéaire de l'INR entre deux contrôles consécutifs. Rosendaal a proposé ainsi une méthode de calcul du temps passé dans la zone thérapeutique ou TTR (Time in Therapeutic Range) [20].

Exemple de calcul du TTR d'un patient ayant pour comme fourchette thérapeutique [2– 3] pendant une période donnée de traitement [21].

1 ère étape : on calcule le temps passé dans la fourchette entre deux INR :

Exemple pour 2 INR : INR à 2,4 le premier octobre et 3,2 le 17 octobre.

a) Calculer la différence de points entre les deux INR (présence d'une augmentation de $0,8 = 3,2 - 2,4$) et calculer le nombre de points compris dans la fourchette thérapeutique ($3 - 2,4 = 0,6$)

b) Calculer le pourcentage de points dans la fourchette : $0,6 / 0,8 = 75 \%$

c) Calculer le nombre de jours dans la fourchette thérapeutique ; 16 jours se sont écoulés entre les 2 INR ; $16 \times 0,75 = 12$ jours. Le patient a passé 12 jours dans la fourchette et 4 jours en dehors.

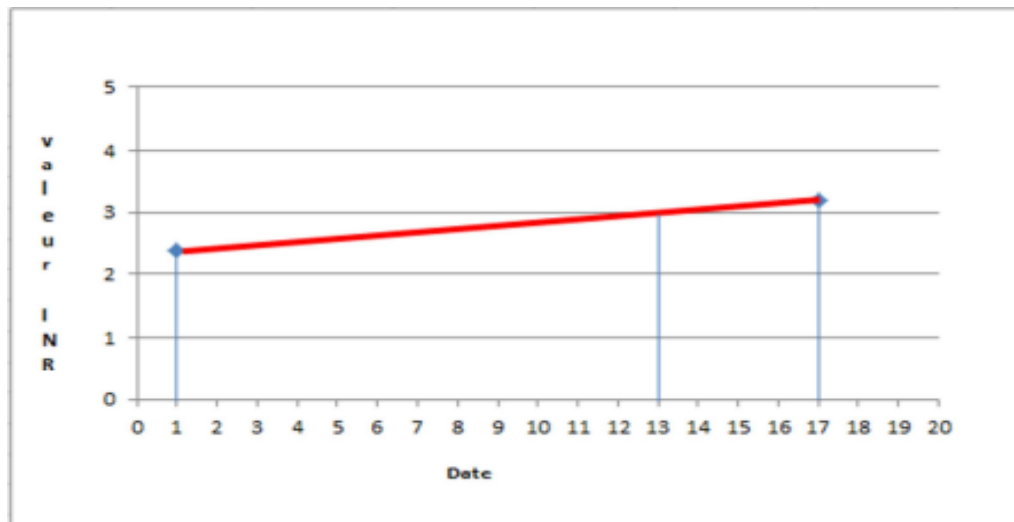


Figure 40: Exemple de calcul du TTR [22].

2ème étape: on calcule le pourcentage de temps total passé dans la zone thérapeutique qui est égal à la somme du nombre de jours totaux passés dans la zone thérapeutique entre chaque INR divisée par le nombre total de jours de traitement.

Une étude réalisée par la SFGG (la Société Française de Gériatrie et Gériatrie) incluant tous les patients âgés de plus de 80 ans, hospitalisés dans une unité de soins de réadaptation ou vivant dans un maison de retraite médicalisée et qui ont été traités par AVK le 21 juin 2011 ou qui avaient reçu un AVK au cours des 7 derniers jours. Cette enquête a montré que seulement 58 % des patients étaient dans la zone thérapeutique (TTR = 58 %) et que seulement 34,9% des patients ont atteint 100% du TTR. 22,3% n'étaient jamais dans la fourchette thérapeutique [23].

La même étude a analysé les 2 derniers INR, a montré que 30 % des personnes ont des INR inférieurs à 2, et courent donc un risque d'accident vasculaire ischémique, et 16 % ont des INR supérieurs à 3, avec un risque hémorragique [24]. Dans notre étude le taux d'INR était inférieur à 2 dans 50% des cas et supérieur à 3

dans 32% des cas.

Ce TTR est maintenant le « gold standard » pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par AVK. Il est utilisé dans tous les essais thérapeutiques qui comparent l'AVK aux AOD et aux antiagrégants plaquettaires. De nombreux auteurs préconisent que seuls les patients dont le TTR est supérieur à 70% ont un traitement efficace et sans danger avec réduction du nombre d'AVC ischémiques et hémorragiques [25]. L'essai clinique ACTIVE W retrouve qu'aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré lorsque le TTR est inférieur à 65 % [26].

Plus le TTR est élevé, moins il y a d'évènements indésirables. Le risque d'AVC diminue de 79 % lorsque le TTR est $> 70 \%$ comparé à un $TTR < 30 \%$ [27]. Donc l'augmentation du TTR est associée à une diminution de la mortalité, d'infarctus du myocarde et du taux d'accident vasculaire cérébral [28].

III. Facteurs d'irrégularités de l'INR

Les AVK comportent un risque hémorragique et thrombotique important vu la présence d'une marge thérapeutique étroite. Un grand nombre de facteurs sont connus pour influencer les concentrations plasmatiques des AVK ou la cible pharmacologique quelque soit l'indication de la prescription, qu'ils soient médicamenteux (interactions médicamenteuses) ou non (génétique, alimentation). La connaissance de ces facteurs et les éviter permet de réduire les accidents hémorragique et thrombotique de l'AVK.

1. Facteurs démographiques et comorbidité :

L'âge, le poids et l'indice de masse corporelle joue un rôle dans l'équilibre de la dose de l'AVK. Les sujets âgés, requièrent des doses plus faibles que les sujets jeunes, pour des raisons mal comprises, probablement liées au vieillissement

hépatique [29]. Dans notre série 10% des patients ayant âge supérieur à 60 ans, vu le retard de prise en charge de la cardiopathie valvulaire dans les pays en voie de développement.

Chez les patients porteurs d'une insuffisance hépatocellulaire, une insuffisance rénale sévère et une dysthyroïdie changent également la dose à l'équilibre [29]. Dans le cas d'une insuffisance hépatique (à savoir l'insuffisance cardiaque droite compliquant une sténose mitrale), on trouve une réduction de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants. L'hyperthyroïdie augmente aussi le catabolisme de ces mêmes facteurs. Dans ces deux situations, le risque hémorragique augmente lors de l'introduction des AVK.

Dans notre étude, 17% des patients avaient une hyperthyroïdie, dont 38% avaient un INR supérieur à 3. L'insuffisance hépatique dans le cadre de l'insuffisance cardiaque droite était présente chez 47% des patients (GOT > 35 UI/L), dont 46% des cas avaient un INR > 3. L'insuffisance rénale était présente chez 35% des patients.

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère. La dose initiale est habituellement plus faible et la surveillance de l'INR plus rapprochée chez les sujets âgés, les patients de petit poids (< 50 kg), les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux [30]. Aussi, il est important de documenter les fonctions rénale et hépatique du patient à l'initiation et au cours du traitement [30].

Les pathologies intercurrentes aiguës comme le sepsis, la poussée d'insuffisance cardiaque, les diarrhées modifient également l'équilibre du traitement par AVK. L'insuffisance cardiaque en plus de son rôle dans la réduction de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants par le biais de l'insuffisance hépatique, elle peut être associée à une réduction de l'albumine circulante ce qui augmente le

risque de surdosage. Les diarrhées diminuent également la production de vitamine K endogène.

2. Facteurs environnementaux :

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) précise aussi que les antivitamines K ont l'inconvénient d'avoir de nombreuses interactions avec l'alimentation et d'autres médicaments, ce qui complique le bon équilibre du traitement [30].

La vitamine K existe sous plusieurs formes : K1 contenue dans les végétaux, K2 d'origine animale (dans le lait, le fromage ou le soja fermenté) et K3 produite seulement par synthèse [31]. Seule la vitamine K1 qui intervient dans la carboxylation des facteurs de la coagulation, elle ne peut être synthétisée par l'homme, elle est uniquement apportée par notre alimentation. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : brocolis, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, épinards, laitue.

Pendant très longtemps il a été déconseillé aux patients sous AVK de consommer les légumes verts. Actuellement, aucun aliment n'est contre indiqué mais l'apport alimentaire en vitamine K doit être le plus régulier possible et sans excès pour ne pas perturber l'équilibre de l'INR [32].

Les interactions médicamenteuses restent les causes les plus fréquentes de déséquilibre du traitement AVK, ils sont à l'origine le plus souvent de surdosage (tableau 6).

Tableau 6: Quelques médicaments interagissant avec les AVK.

Augmentation de l'effet des AVK : risque hémorragique	Diminution de l'effet des AVK : risque thrombotique
– Antibiotiques : destruction de la flore intestinale qui synthétise la vitamine K. – Médicaments modifiant l'hémostase: antiagrégants plaquettaires et AINS. – Inhibiteurs enzymatiques : inhibition du catabolisme des AVK. – Thrombolytiques. – Hormones thyroïdiennes. – Antiestrogènes.	– Inducteurs enzymatiques : augmentation et accélération du catabolisme des AVK. – Pansements gastriques, cholestyramine : diminution de l'absorption de la vitamine K.

Toute introduction ou retrait d'un médicament précité doit s'accompagner d'une surveillance rapprochée de l'INR. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable [30].

3. Facteurs génétiques :

Outre les facteurs démographiques, alimentaires et médicamenteux, les facteurs génétiques peuvent expliquer une grande partie de la variabilité interindividuelle.

Les polymorphismes de deux gènes, liés au métabolisme des AVK (le cytochrome P450 2C9 [CYP2C9]) et à leur cible pharmacologique (la vitamine K époxyde réductase, VKORC1), sont associés à une diminution des doses nécessaires pour atteindre l'équilibre thérapeutique et à un risque plus élevé de surdosage. À l'initiation du traitement, les individus porteurs de ces polymorphismes ont une réponse pharmacologique plus précoce qui s'accompagne d'une fréquence plus élevée de surdosage. Des mutations rares dans le gène VKORC1 expliquent des cas de résistance aux AVK [33].

Enfin, des variations interethniques concernant la nature et la fréquence des polymorphismes sont observées. Par exemple, le génotype muté VKORC1 représente jusqu'à 80 % de la population chez les Asiatiques alors que les allèles mutés CYP2C9 sont plus rares (moins de 5 %) par rapport aux populations caucasiennes (40 % des individus caucasiens sont porteurs d'au moins un allèle muté CYP2C9), ce qui explique des doses plus faibles chez les Asiatiques et des doses plus élevées chez les Africains [29].

IV. Solutions alternatives pour la surveillance de l'INR

L'INR est très fluctuant, pour Cette raison il fallait proposer des solutions alternatives pour le surveiller. Dans notre étude L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, mais seulement 30% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3). On a expliqué ce pourcentage par la sortie des malades malgré un INR non équilibré pour éviter l'augmentation de la durée d'hospitalisation. Dans notre formation on commence par l'éducation du malade puis on ajuste la dose de l'AVK et on demande aux malades de réaliser un INR en ambulatoire et de nous contacter via un numéro de téléphone spécialisé (on précise sur le compte rendu d'hospitalisation: l'indication, la fourchette thérapeutique, l'INR de sortie et la date du prochain INR).

En France dans plus de 90 % des cas le suivi sous AVK est assuré par le médecin traitant (éducation thérapeutique, surveillance des INR et adaptation des posologies) [34].

Dans le même cadre, L'ANSM a insisté sur l'importance de l'accompagnement à la fois des patients dans leur traitement mais aussi des prescripteurs prenant en charge ces derniers afin de favoriser le bon usage de l'AVK. Des outils ont ainsi été développés: des carnets de suivi et des cartes de surveillance pour les patients et des guides de prescription pour les médecins. Des entretiens pharmaceutiques ont également été mis en place au sein des officines pour faciliter le suivi des patients [30].

En plus des carnets de suivi, il existe des logiciels d'aide qui sont des outils complémentaires facilite la prescription de l'AVK et permet le calcul du temps passé dans la zone thérapeutique.

Par exemple, Le logiciel LOGICAVK est une aide à la prescription des AVK. Il exploite une base de règles de prescription ayant été développée et maintenue à Toulouse dans la clinique des anticoagulants. Il s'adapte aux trois types de molécules présentes sur le marché en France : le Préviscan®, la Coumadine® et le Sintrom®. Il prend en compte l'âge du patient, son poids, la période du traitement (induction ou équilibre), la zone thérapeutique, la molécule prescrite, les INR précédents, les intervalles séparant leur mesure et la durée de traitement afin de proposer un arrêt du traitement en temps voulu. Ce logiciel d'aide à la prescription met à disposition des outils d'alertes, de rappels automatiques, d'aide à la gestion des posologies et des outils facilitant la collaboration des professionnels de santé impliqués dans la gestion des traitements par AVK. Il est utilisé par 6 réseaux de médecins en France : le service de cardiologie de Dôle, le centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants de haute Normandie, la clinique des anticoagulants de Toulouse, un réseau de 3 médecins généralistes sur Toulouse, le service d'hématologie biologique de l'Hôtel-Dieu et la clinique des anticoagulants de Beaujon. L'étude de ces 6 centres qui est réalisé sur une période de trois ans (2009 à 2011) retrouve un TTR de plus de 70 % dans la quasi-totalité des cliniques. Le TTR global est de 72,1 %. Le groupe des 3 médecins généralistes initialement formés à l'éducation du traitement AVK obtient pour un suivi de 94 patients un TTR de 71,2 % [35].

Tableau 7 : Temps passé dans la zone thérapeutique selon les centres [35].

Temps passé dans la zone thérapeutique, toutes molécules et toutes zones confondues.

Centre	Nombre de patients	Durée de suivi en patient-années	Temps passé au-dessous de la zone en %	Temps passé dans la zone thérapeutique en %	Temps passé au-dessus de la zone en %
Dole	746	1023,4	13,8	73,7	12,5
Rouen	716	843,3	16,2	71,9	12
Toulouse	607	501,4	14,1	70,6	15,3
Hôtel-Dieu	98	149,2	19,6	70,4	10
Réseau Toulouse	94	155,4	15,1	71,2	13,6
Beaujon	124	82,6	17,9	69,6	12,5
Global	2385	2755,2	15,1	72,1	12,8

L'étude de Fitzmaurice a montré, que l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription dans les cabinets améliore le TTR [36].

La HAS a également réalisé en 2011 un guide pratique pour l'élaboration d'un protocole pluri-professionnel des soins de premier recours, notamment pour la gestion quotidienne des AVK [37].

En 2012, un groupe de travail regroupant médecins, infirmières et biologistes au sein de la Maison de Santé Pluri-professionnelle (MSP) de Neufchâtel-en-Bray (Seine- Maritime) a établi un protocole permettant aux infirmières libérales d'adapter elles mêmes les posologies des traitements par AVK en fonction des INR. Ce projet est venu du souhait d'uniformiser les pratiques des différents intervenants (médecins, infirmières et laboratoire d'analyses) [38].

L'étude FAREMBOL-AMBU [22] dans sa 1ère partie a permis l'évaluation de l'équilibre de l'AVK dans la population des 75 ans et plus qui sont traités pour une FA. Sa seconde partie a débuté durant le 1er semestre 2014, elle avait un but d'améliorer l'équilibre du traitement par AVK chez les patients de 75 ans et plus après mise à disposition d'outils d'éducation, d'alertes et de rappels automatiques, d'aide à la gestion des posologies et d'outils facilitant la collaboration entre les professionnels de santé impliqués dans la gestion des traitements par AVK ainsi que

celle des patients. L'analyse statistique reposera aussi sur le calcul du TTR global.

Cette étude a proposée des solutions et des alternatives pour l'amélioration de l'équilibre du traitement par AVK à travers la participation de différents professionnels de santé : les médecins hospitaliers, les médecins traitants, les biologistes et les pharmaciens :

- Auprès les médecins hospitaliers :
 - La nécessité de distribuer aux patients lors de leur sortie d'hospitalisation le carnet d'information et de suivi des AVK édité par l'ANSM [39].
 - Edition d'un courrier de sortie d'hospitalisation spécifique au suivi par AVK et reprenant les principaux éléments du traitement : l'indication et le nom de l'AVK prescrit, la posologie, l'INR cible, la date et le résultat du dernier INR, la date du prochain contrôle.
 - Délivrer un numéro de téléphone spécialisé ouvert 24h sur 24h.
- Auprès des médecins généralistes :
 - Présentation du logiciel d'aide à la prescription,
 - Rappel des conduites à tenir en cas de surdosage (symptomatiques ou asymptomatiques), ou de gestes invasifs, des principales interactions médicamenteuses avec les AVK et la conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose.
- Auprès des biologistes :
 - Proposition d'une procédure à suivre en cas d'INR hors de la zone cible et d'absence du médecin traitant
 - Amélioration de la communication entre biologiste et médecin via un courrier standardisé de sortie qui doivent également adressé aux

biologistes.

- Auprès des pharmaciens :
 - Inciter à la distribution du carnet de suivi des AVK au patient si ça n'a pas été fait à la sortie d'hospitalisation et veiller à son bon remplissage,
 - Penser à alerter le patient sur les risques d'interactions médicamenteuses lors de la délivrance d'un nouveau traitement notamment pour les médicaments délivrés sans ordonnance,
 - Inciter à respecter les dates de réalisation des INR inscrites par le patient sur le carnet.

CONCLUSION

L'étiologie la plus courante de la sténose mitrale est la cardiopathie rhumatismale. Malgré son incidence réduite dans les pays développés, elle reste un problème majeur dans les pays en développement. Elle devient plus grave lorsqu'elle se complique d'une FA. L'âge avancé, les antécédents thromboemboliques, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire gauche systolique avec une FE inférieure à 40 % et l'OG dilatée sont des facteurs de risque thromboembolique majeurs.

Les patients porteurs d'un RM et d'une FA présentent un risque élevé d'événements emboliques avec un taux de récurrence avant l'anticoagulation multiplié par 2. La FA compliquant la sténose mitrale est fait partie de la définition de la FA valvulaire qui nécessite une anticoagulation par AVK (INR cible entre 2 et 3). Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique régulière et les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses et ils sont prescrits en dose fixe, mais ils n'ont pas l'AMM dans la FA valvulaire vu qu'ils n'ont pas des études claires qui démontré leur efficacité.

Dans les cas où l'AVK reste la seule alternative, le TTR reste une méthode idéale pour avoir une idée sur l'équilibre des patients traités. Plusieurs centres ont développés des solutions alternatives pour le surveiller (des carnets de suivi, des logiciels d'aide) avec la participation de différents professionnels de santé (les médecins hospitaliers, les médecins traitants, les biologistes et les pharmaciens).

Résumé

La fibrillation auriculaire est un trouble du rythme supraventriculaire, caractérisé par une activité auriculaire anarchique et désorganisé. Son pronostic est plus grave lorsqu'elle est associée à une sténose mitrale vu le risque thromboembolique majeur.

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée au service de cardiologie du CHU Hassan II de Fès, ayant inclus 60 patients porteurs d'une sténose mitrale serrée en fibrillation auriculaire, depuis Janvier 2009 jusqu'à Décembre 2018.

L'objectif de notre étude est d'étudier la population à haut risque thromboembolique, d'étudier les méthodes de surveillance et les facteurs d'irrégularités de l'INR et de chercher les solutions alternatives pour le surveiller.

Dans notre travail, on note une prédominance féminine (77% des cas). La moyenne d'âge des patients est de 47 ans, avec des extrêmes d'âge entre 20 et 77 ans. La décompensation aigue d'une insuffisance cardiaque chronique était l'indication d'hospitalisation la plus fréquente (79% des cas). A l'admission, 100% des patients étaient mis sous antivitamine K (Acénocoumarol). 12% des patients avaient un antécédent d'AVCI. Aucun cas de saignement grave n'a été rapporté. Sur le plan clinique, 68% des patients présentaient des signes d'insuffisance cardiaque droite. A l'échocardiographie, 38% des patients avaient un RM isolé, tous les malades avaient une OG dilatée et 82.5% avaient un OG > 52 mm. Le contraste spontané intra-OG était présent chez 33% des patients et le thrombus intra-OG chez 10% des cas. Sur le plan biologique, tous les malades ont bénéficié d'un dosage de l'INR à l'admission avec un INR entre 2 et 3 dans 18% des cas (manque d'informations sur la durée de la prise d'AVK, de l'observance thérapeutique et de la

qualité de la surveillance d'INR). L'INR à la sortie est précisé sur le dossier médical chez tous les malades, seulement 30% de ces malades ont un INR dans la fourchette thérapeutique (entre 2 et 3). On explique ce pourcentage par la sortie des malades malgré un INR non équilibré, on ajuste la dose d'AVK et on demande aux malades de réaliser un INR en ambulatoire et de nous contacter via un numéro de téléphone spécialisé. La dose moyenne de l'Acénocoumarol prescrit à la sortie était en moyenne de 2 mg par jour, avec des extrêmes entre 1 et 5 mg par jour.

Références

- [1]. Carabello. BA. Modern management of mitral stenosis. Circulation 2005; 112: 432-437.
- [2]. Pourafkari. L et al. Factors associated with atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis. Asian Cardiovascular & Thoracic Annals. 0(0) 1-7. August 22, 2014.
- [3]. Adams. GF et al. Cerebralembolism and mitral stenosis: survival with and without anti-coagulants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37:378—83.
- [4]. Nardo. P, et al. Service de médecine de premier recours, HUG. Service de cardiologie, HUG. FIBRILLATION AURICULAIRE. Avril 2013.
- [5]. Faut-il prescrire un anticoagulant dans l'insuffisance cardiaque ? Jean-Christophe EICHER, CHU de Dijon.
- [6]. Hart RG et al — Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy : the SPAF I-III clinical trials., Stroke , 1999, 30, 1223-9.
- [7]. Fauchier. L et al. How to define valvular atrial fibrillation? j.acvd.2015.06.002.
- [8]. Bounhoure. JP. Facteurs de risque emboliques et traitement antithrombotique pour la fibrillation atriale. Bulletin de l'Académie nationale de médecine Volume 195, Issues 4-5, April-May 2011, Pages 963-977.
- [9]. Fleming, H. A et al. (1971). Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulants. Postgraduate Medical Journal, (September 1971), 47, 599 604.

- [10]. Pouyanne, P et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. BMJ, 2000. 320(7241): p. 1036.
- [11]. Ruff, C.T., et al., Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2014. 383(9921): p. 955–62.
- [12]. Ageno, W. et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e44S–88S.
- [13]. Les anticoagulants oraux. Décision n° 2018.0065/DC/SEM du 2 mai 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption d'une fiche de bon usage du médicament.
- [14]. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Eur J Heart Fail 2013;15:1053–61.
- [15]. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.
- [16]. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.
- [17]. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093–104.

- [18]. Ageno, W. et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e44S–88S.
- [19]. Les anticoagulants oraux. Décision n° 2018.0065/DC/SEM du 2 mai 2018 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption d'une fiche de bon usage du médicament.
- [20]. Analysis. E et al. Utilité de l'analyse du temps passé dans la cible thérapeutique (TTR) des patients sous AVK en pratique courante : analyse d'une cohorte de patients. <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2018.02.001>
- [21]. Tayssir. B.A et al. Une première étude du time in therapeutic range(TTR) des patients tunisiens traités par les anti-vitamines K. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.125>.
- [22]. Rosendaal, F.R., et al., A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost, 1993. 69(3): p. 236–9.
- [23]. INRPRO [en ligne], <http://www.inrpro.com/rosendaal.asp>, consulté le 20 janvier 2014.
- [24]. LAGET. C . Évaluation de l'équilibre des AVK en post-hospitalisation chez des sujets âgés traités pour une FA : FAREMBOL-AMBU 1re partie. Étude rétrospective sur un territoire géographique déterminé de la région Aquitaine. HAL Id: dumas-01080504 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080504> Submitted on 5 Nov 2014.
- [25]. Plichart.M et al. Use of Vitamin K Antagonist Therapy in Geriatrics: A French National Survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG). Drugs Aging (2013) 30:1019–1028.

- [26]. Hanon. O. Enquête nationale Faut-il plus contrôler le traitement par AVK ?
Source : Use of Vitamin K Antagonist Therapy in Geriatrics: a French National Survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG).
- [27]. Morgan, C.L., et al., Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*, 2009. 124(1): p. 37–41.
- [28]. Connolly, S.J., 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): p. 2029–37.
- [29]. Gallagher, A.M., et al., Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*, 2011. 106(5): p. 968– 77.
- [30]. Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(3):333–5.
- [31]. PATHAK. A, et al, Quels sont les facteurs (alimentaires, génétiques, fonction rénale...) influant sur l'effet des anticoagulants ? *réalités Cardiologiques* # 311_Septembre 2015.
- [32]. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014.
- [33]. Siguret, V., Vitamin K: metabolism, physiopathology, implication in the inter- and intra-individual variability in the response to the vitamin K antagonists. *hématologie*, 2006. 12(6): p. 389–99.

- [34]. Leger. P, et al. Les cliniques d'anticoagulants. Sang Thrombose Vaisseaux, 2003. 15(6): p. 288–90.
- [35]. Cambus, J.P., Magnin, D. and al, Anticoagulant clinics are they effective in France? Performance evaluation of six anticoagulant clinics concerning the management of vitamin K antagonists. Rev Med Int, 2013. 34: p. 515–21.
- [36]. Fitzmaurice, D.A., et al., Does the Birmingham model of oral anticoagulation management in primary care work outside trial conditions? Br J Gen Pract, 2001. 51(471): p. 828–9.
- [37]. HAS. Guide pratique d'élaboration. Protocoles pluriprofessionnels des soins de premier recours. Exemple gestion quotidienne des AVK. nov 2011
- [38]. Chevrier. T. Étude rétrospective observationnelle de certains facteurs pouvant influencer l'équilibre de l'INR chez 374 patients ambulatoires à Neufchâtel-en-Bray. January 2017
- [39]. Carnet d'information et de suivi du traitement. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK. Afssaps 2011.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf.