

## L'évaluation du rapport bénéfice/risque des AVK chez les sujets âgés atteints de fibrillation auriculaire est délicate

# Hémorragie grave et tolérance des antivitamines K durant la première année de traitement chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire

*Major haemorrhage and tolerability of vitamin K antagonist in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation*

Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al.

Circulation 2007;115:2689-96.

### Contexte

Les antivitamines K (AVK) sont très efficaces en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la fibrillation auriculaire (FA)<sup>(1)</sup>. Malgré leur bénéfice, des études attestent de leur sous-utilisation chez les personnes âgées qui sont les patients les plus à risque<sup>(2)</sup>. Les fréquences d'hémorragies graves dans les essais randomisés et dans les études de cohorte sont rassurantes. Cependant, les taux publiés peuvent être sous-estimés car peu de patients de plus de 80 ans ont été inclus, et peu d'études de cohorte ont débuté à la phase initiale du traitement qui est corrélée avec un risque plus élevé. Les études de cohorte se concentrent sur l'utilisation des AVK parmi les sujets qui les tolèrent. Des taux plus élevés d'hémorragies avec un AVK peuvent en partie sous-tendre sa sous-utilisation. À long terme, la tolérance du traitement anticoagulant est méconnue et est un facteur potentiellement contributif à une utilisation non optimale.

### Objectif

Mesurer l'incidence des hémorragies graves et évaluer la tolérance des AVK durant la première année de traitement chez les patients âgés atteints de FA.

### Population étudiée

472 patients de plus de 65 ans, admis dans les services de médecine de l'hôpital général du Massachusetts de janvier 2001 à juin 2003, inclus au premier jour de traitement par AVK et suivis pendant 1 an.

### Méthode

Étude de cohorte prospective comparant 2 groupes d'âge ( $\geq 80$  ans et  $< 80$  ans) menée à Boston. Pour être éligibles, les patients devaient être âgés d'au moins 65 ans, avoir une FA confirmée par ECG, être naïfs pour les AVK (ou ne pas en avoir consommé dans les 12 mois précédents), avoir établi leurs plans de soins sur le site clinique de l'étude, notamment la gestion des AVK. Les patients admis pour AVC ou dans des services chirurgicaux n'ont pas été inclus en raison de leur risque hémorragique de base plus élevé. Les patients qui avaient commencé les AVK en ambulatoire ont été identifiés et suivis au premier rendez-vous. Les patients ambulatoires suivis pour AVC sur FA étaient éligibles seulement si l'événement s'était produit au moins 4 semaines avant le premier rendez-vous.

Les critères de jugement principaux étaient l'incidence d'hémorragies graves, définies par une issue fatale, une hospitalisation pour transfusion d'au moins 2 culots globulaires, ou une hémorragie dans un site anatomique critique (intracrânien, rétropéritonéal, intraspinal, intra-oculaire, péricardique ou intra-articulaire non traumatique), et l'incidence d'intolérance au traitement, définie comme l'arrêt des AVK pour des raisons de sécurité (complication hémorragique, chute, non-observance du traitement ou de la surveillance, coagulopathie et réaction cutanée). Les taux d'incidence d'hémorragies graves et d'intolérance au traitement ont tous deux été estimés avec la méthode de Kaplan-Meier. Le test du *log-rank* a été utilisé pour évaluer les différences entre les 2 groupes d'âge.

## Résultats

Le suivi a été complet pour 100 % de la cohorte. Le suivi total d'observation a été de 360 personnes-années. La constitution des 2 groupes a abouti à 153 patients de plus de 80 ans (32 %) et 319 patients de moins de 80 ans (68 %).

Le taux d'incidence global d'hémorragies graves a été de 7,2 pour 100 personnes-années. Le taux d'incidence pour les patients de plus de 80 ans a été de 13,1 pour 100 personnes-années et de 4,7 pour les moins de 80 ans ( $p = 0,009$ ).

La période des 90 jours suivant l'initiation des AVK et le ratio international normalisé (INR) supérieur à 4,0 étaient associés à un risque accru d'hémorragies graves.

À la fin de la première année, 26 % des patients de plus de 80 ans avaient arrêté les AVK, dont 81 % pour des problèmes de sécurité.

## Résultat principal

Les taux élevés d'hémorragies graves et la tolérance à court terme sont susceptibles de contribuer à la sous-utilisation des AVK chez les patients âgés avec FA.

## Commentaires

*Les accidents hémorragiques sous anticoagulant sont de gravité équivalente aux séquelles d'un accident ischémique. Or, les patients à haut risque d'AVC ischémique sont aussi pour la plupart à haut risque de saignement, ce qui illustre bien la complexité de la prise en charge des patients âgés avec FA. La décision de prescription des AVK doit s'appuyer sur des études comparatives discriminant les AVC ischémiques, d'une part, et hémorragiques, d'autre part.*

*Pour mesurer le taux d'incidence d'un événement, il faut se focaliser sur une « fenêtre d'exposition » considérée comme étiologiquement pertinente. Cette étude montre que, chez les patients âgés, la période suivant l'initiation des AVK est associée à un risque accru d'hémorragies graves. Les taux publiés d'hémorragies graves provenant de cohortes ne débutant pas à la phase initiale du traitement sous-estiment donc les saignements observés en pratique clinique. Cette étude met en lumière l'importance du concept de nouvel utilisateur dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque des AVK et permet de mieux évaluer les effets du médicament dans la période initiale<sup>(3)</sup>.*

*Dans la pratique quotidienne, le médecin est confronté à des patients âgés, poly pathologiques et polymédiqués, donc plus fragiles et plus exposés aux accidents iatrogènes. C'est paradoxalement la population la moins bien étudiée dans les essais thérapeutiques, si bien que les résultats de ces essais sont peu contributifs pour évaluer les risques iatrogènes<sup>(4)</sup>.*

*En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé précisent que la prise en charge et le suivi du patient atteint de FA sont du domaine du médecin traitant. Elles incitent à choisir une stratégie thérapeutique selon le profil de risque du patient<sup>(5)</sup>. Chez chaque patient, le risque d'accident ischémique doit être mis en balance avec le risque d'hémorragies graves. Les préférences personnelles du patient, l'observance thérapeutique et les possibilités de contrôle de l'INR doivent être aussi prises en considération. La prévention des AVC chez les patients âgés avec FA reste délicate en médecine générale.*

**Julien LE BRETON – UFR Créteil**

## Références

1. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
2. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41-6.
3. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-20.
4. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *BMJ* 1997;315:1033-4.
5. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire. Guide des affections de longue durée. Mai 2007.