

FORMATION CONTINUE

Une avancée pharmacologique

Les anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale non valvulaire

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) secondaires à la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire sont prévenus par la prescription d'un traitement anticoagulant dès que le score de CHA₂DS₂-VASc est ≥ 1 . Cependant, il est important de rappeler que si les personnes âgées présentent le risque le plus élevé d'AVC en présence d'une FA, sous anticoagulant cette population est également à plus grand risque hémorragique. Les anti-vitamines K (AVK) ont été pendant des décennies les molécules de référence, avec un bénéfice net démontré même après 75 ans. Si l'arrivée sur la marché des anticoagulants oraux directs (AOD) a permis de s'affranchir des contraintes inhérentes à la surveillance biologique des AVK ils proposent une action pharmacologique plus stable en limitant les interactions médicamenteuses, l'utilisation à grande échelle de ces molécules dans la population âgée reste sujet à discussion.

La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus fréquent dans la population âgée (1). Deux points essentiels doivent être rappelés avant de discuter l'indication d'un traitement anticoagulant dans cette population:

- ▶ plus le sujet est âgé, plus la FA est emboligène (2),
- ▶ les AVC d'origine cardio-embolique y sont de pronostic plus sévère (hémorragie secondaire, impact cognitif et mortalité augmentés) (3–6).

Les modalités du traitement par les anticoagulants oraux directs (AOD) sont discutées sur la base des recommandations les plus récentes (7).

La prévention des événements thromboemboliques dans la FA

Les sujets âgés présentent le risque le plus élevé de faire un AVC mais également d'une hémorragie sous anticoagulant; risques qui



PD Dr Pierre-Olivier Lang
Lausanne



Pr Thomas Vogel
Strasbourg

peuvent être estimés a priori. Les scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, HEMORR2HAGES et ATRIA ont été validés avec les AVK puis extrapolés aux AOD.

Évaluation du risque embolique

Le risque embolique n'est pas homogène et selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) la décision repose sur la présence de certains facteurs réunis dans l'algorithme du score CHA₂DS₂-VASc (tab. 1) (8). Dès que le score est ≥ 1 , il convient de prescrire un anticoagulant que la FA soit paroxysmique, persistante ou permanente.

Évaluation du risque hémorragique

Pour le risque hémorragique, l'ESC propose d'utiliser le score HAS-BLED (tab. 2). D'autres scores sont disponibles (HEMORR2HAGES (9), ATRIA (10)). Tous ces scores estiment un risque

hémorragique et non une contre-indication de prescription. La valeur du score peut par contre inciter à ajuster la dose de l'anticoagulant (notamment pour les AOD).

Que nous dit l'Evidence Based-Medicine

L'idée de développer les AOD était de s'affranchir des contraintes de surveillance biologique tout en proposant une action pharmacologique stable en limitant le risque d'interactions médicamenteuses. Les AOD comprennent à ce jour un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) et des inhibiteurs oraux directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) (tab. 3).

Les études concernant la FA non valvulaire sont des études de non-infériorité. Elles sont présentées dans les tableaux 4 et 5. La diminution du risque d'hémorragie intracrânienne sous AOD (hors edoxaban) a été confirmé récemment par une méta-analyse, ainsi que l'augmentation du risque d'hémorragie digestive (11).

Plus récemment, une méta-analyse a inclus les données des études RELY (12), ROCKET-AF (13), ARISTOTLE (14) et ENGAGE AF TIMI 48 (15). Elle confirme la diminution des événements thromboemboliques artériels, des hémorragies intracrâniennes, de la mortalité mais une augmentation du risque d'hémorragie digestive sous AOD (11). Les AOD à faibles doses ont une efficacité similaire à la warfarine sur les événements cérébraux (ischémiques et hémorragiques) et emboliques systémiques. Les principales interactions médicamenteuses sont présentées dans le tableau 6; les indications à l'anticoagulation résumées dans le tableau 7.

Les AOD en pratique : le point de vue du gériatre

Que savoir avant de prescrire ?

Les études principales qui ont validé la non-infériorité et parfois la supériorité des AOD sur la warfarine ne permettent ni une généralisation ni une extrapolation de leurs résultats aux personnes de

TAB. 1 Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Facteurs de risque	Nombre de points
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
HTA	1
Age >75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT/Thromboembolique	2
Maladie vasculaire (IDM ancien, AOMI, Athérome aortique)	1
Age 65–74 ans	1
Sexe féminin	1
SCORE	
AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, IDM : infarctus du myocarde; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs; VG : ventricule gauche.	

TAB. 2 Score HAS-BLED	
Pathologies	Points
Hypertension artérielle	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1 ou 2
AVC	1
Saignement	1
INR instable	1
Age > 65 ans	1
Traitement par AINS, antiagrégants plaquettaires ou prise d'alcool	1 ou 2
	Maximum 9
AVC : accident vasculaire cérébral; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si score = 0 alors risque = 1,13 %/an; Score = 1 alors risque = 1,02 %/an; Score = 2 alors risque = 1,88 %/an; Score = 3 alors risque = 3,74 %/an; Score = 4 alors risque = 8,7 %/an; Score = 5 alors risque = 12,5 %/an	

TAB. 3 Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs				
DCI	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	(non commercialisé)
Mécanisme d'action	Inhibiteur directe de la thrombine	Inhibiteur du Facteur Xa	Inhibiteur du Facteur Xa	Inhibiteur du Facteur Xa
Biodisponibilité	3–7%	Sans aliments: 66% Avec aliments: près de 100%	50%	62%
Pro-drogue	oui	non	non	non
Absorption avec alimentation	Pas d'effet	+39%	Pas d'effet	+6–22%
Absorption avec IPP	–12–30%	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Demi-vie d'élimination	12–17 h	Sujet jeune: 5–9 h Sujet âgé: 11–13 h	12 h	9–11 h
Élimination urinaire	80%	Environ 35%	Environ 27%	Environ 50%
Tests de la coagulation (INR/TCA)	Non interprétables	Non interprétables	Non interprétables	Non interprétables
Antidote	Non disponible à ce jour	Non disponible à ce jour	Non disponible à ce jour	Non disponible à ce jour

80 ans ou plus. Les sujets inclus dans ces études avaient des profils cliniques très éloignés des populations de sujets très âgés qui présentent fréquemment des syndromes gériatriques (dénutrition protéino-calorique, petit poids corporel, sarcopénie, troubles cognitifs, troubles de la marche avec risque de chutes), sont plus souvent polymorbides et prennent souvent beaucoup de médicaments (16). Ce sont autant de situations qui rendent très délicate l'instauration et le maintien d'un traitement anticoagulant au long cours quel qu'il soit et d'autant plus sans surveillance possible de l'efficacité. Inversement, et cela peut être abordé par le score de CHADS2 moyen (tab. 4) ou médian et/ou par le nombre de patients à haut risque vasculaire ayant déjà fait un AVC sur leur FA, les sujets âgés inclus dans les essais cliniques n'ont pas le même niveau de « fragilité vasculaire » (les plus à risque étant aussi les moins représentés). Cela pourrait sous-estimer et minimiser les bénéfices des AOD dans cette population.

La prescription des AOD chez les seniors : « primum non nocere »
 Les AOD n'ont pas été évalués à ce jour dans la FA d'origine valvulaire et il n'y a donc pas d'indication dans cette situation (1, 7, 11, 17).

La prescription d'un AOD chez un patient âgé, doit être évaluée au cas par cas sur la base d'une analyse individualisée et rigoureuse du rapport bénéfice/risque et après la réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée multidimensionnelle (16). Il ne faut cependant pas perdre de vue, les AVK ont démontré un rapport bénéfice/risque satisfaisant chez le sujet âgé, au prix, certes, de contrôles INR répétés mais à moindre coût unitaire et avec la possibilité d'utiliser un antidote en cas de surdosage symptomatique (18). Des études pharmacologiques dont les conséquences cliniques sont discutées ont pu montrer qu'à des doses similaires, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques était augmentée chez des personnes âgées comparativement à des adultes plus jeunes (17, 19, 20).

TAB. 4 Études de phase III avec les anticoagulants oraux directs

Nom	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Molécule	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Type	Non infériorité, randomisé vs warfarine	Non infériorité, randomisé, en double aveugle vs warfarine	Non infériorité, randomisé, en double aveugle vs warfarine	Non infériorité, randomisé vs warfarine
Nombre de sujets	18113	14264	18201	21105
Âge (moyenne en années)	71	73	70	72
CHADS2 (score moyen)	2,1	3,4	2,1	2,8
Durée médiane de suivi	2 ans	707 jours	1,8 ans	2,8 ans
Borne de non-infériorité*	1,46	1,46	1,44	1,38
CJP d'efficacité	AVC + embolie systémique	AVC + embolie systémique	AVC ischémique ou hémorragique + embolie systémique	AVC + embolie systémique

* : la borne de non-infériorité, ou seuil de non-infériorité est une notion complexe des essais de non infériorité. Elle correspond à la plus grande perte d'efficacité que l'on peut consentir par rapport au traitement de référence (compte tenu des autres avantages que présente les anticoagulants oraux directs). Elle résulte d'un consensus d'experts basé sur une revue de la littérature. De sa valeur, qui fait souvent l'objet d'un débat entre spécialistes, dépend la significativité statistique du résultat. En effet la borne supérieure de l'intervalle de confiance du résultat doit être inférieure à la borne de non-infériorité. Prenons l'exemple de l'étude RELY : le résultat sur le CJP du dabigatran 2x 110 mg/jour vs warfarine est, exprimé en intervalle de confiance (IC) à 95% : 0,91 (0,74-1,11). La valeur « 1,11 » (borne supérieure de l'IC 95%) étant inférieure à la valeur « 1,46 » (borne de non-infériorité) : la non infériorité du dabigatran à 2x 110 mg/jour vs warfarine est atteinte. CJP : critère de jugement principal.

TAB. 5 Principaux résultats des essais de non-infériorité ayant évalué le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban

	Dabigatran vs warfarine		Rivaroxaban vs warfarine	Apixaban vs warfarine	Edoxaban vs warfarine	
Dose (mg)	2 x 110	2 x 150	1 x 20	2 x 5	30	60
AVC / embolie artérielle	NI	↓*	NI	↓*	NI	↓*
IDM	NS	↑ †	NS	NS	NS	NS
Mortalité totale	NS	NS	NS	↓	↓	NS
Hémorragie majeure	↓	NS	NS	↓	↓	↓
Hémorragie intra crânienne	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Hémorragie digestive	NS	↓	↓	NS	↓	↓

IDM : infarctus du myocarde. NI : non inférieur (ne veut pas dire équivalent car une certaine marge d'infériorité est acceptée, [cf Tableau 4]); NS : non significatif ; * : supériorité atteinte ; † : limite de la significativité.

TAB. 6 Conséquences des interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux directs : modification des concentrations plasmatiques				
DCI	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Verapamil	+ 12–180%: ↓ posologie*	Effets mineurs: prudence si clairance < 50/ml/min	Pas de données à ce jour	+ 53%: ↓ posologie*
Atorvastatine	+ 18%	Pas d'effets	Pas de données à ce jour	Pas d'effets
Diltiazem	Pas d'effets	Effets mineurs: prudence si clairance < 50/ml/min	+40% †	Pas de données à ce jour
Amiodarone	+ 12–60% †	Effets mineurs : prudence si clairance < 50/ml/min	Pas de données à ce jour	Pas d'effets
Quinidine	+ 50% †	+50% †	Pas de données à ce jour	+80%: ↓ posologie
Ketoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	+ 140–150%: Contre-indication	Jusqu'à +160%: Contre-indication	+ 100%: Contre-indication	Pas de données à ce jour
Fluconazole	Pas de données à ce jour	+42% si administration IV †	Pas de données à ce jour	Pas de données à ce jour
Clarithromycine Erythromycine	+ 15–20% †	+30–50% †	Pas de données à ce jour †	Pas de données à ce jour
Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital	–66%: Contre-indication	Jusqu'à –50%	–54%: Contre-indication	–35%

†: Précaution d'emploi

TAB. 7 Recommandations de prescriptions des antithrombotiques dans la FA en fonction du score de CHA ₂ DS ₂ -VASc			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Traitements anti-thrombotiques à proposer selon les dernières recommandations de l'ESC 2012	Classe	Niveau
0	Pas de traitements anti-thrombotiques (ni antiagrégants, ni anticoagulants)	I	B
1* † ‡	Anticoagulation à envisager* (en fonction de l'évaluation du risque hémorragique et des préférences du patient): – AOD: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, – ou en alternative AVK (INR cible, quel que soit l'âge: 2–3)	IIa	A
1 situation particulière * †: femmes de moins de 65 ans ayant une FA isolée	Pas de traitements anti-thrombotiques (ni antiagrégants, ni anticoagulants)	IIa	B
2* † ‡	Anticoagulation recommandée* – AOD: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, – ou en alternative AVK (INR: 2–3)	I	A

*: Le choix du traitement anti-thrombotique doit être envisagé de manière similaire quel que soit le type de FA (paroxystique, persistante ou permanente).
†: Chez les patients présentant un flutter atrial, les recommandations de traitements antithrombotiques sont identiques à celles de la FA.
‡: Si le patient refuse le traitement par AVK ou AOD: un traitement par aspirine (75–100 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) doit être proposé (si le risque hémorragique est faible). Un traitement par aspirine seule (75–325 mg/j) peut également être proposé mais s'avère moins efficace.
Pour la compréhension des différentes classes et niveaux de preuves, se référer au site de la Société Européenne de Cardiologie accessible en Février 2014 à l'adresse: www.escardio.org/guidelines.

Une adaptation de dose peut être envisagée

Pour le dabigatran, il est recommandé de l'utiliser à la dose de 2x110 mg/j après 80 ans ainsi que chez ceux ayant des facteurs de risque hémorragique (clairance de la créatinine 30–50 ml/min, poids < 50 kg et score HAS-BLED ≥ 3 dès l'âge de 75 ans). Lorsque la clairance est comprise entre 30 et 50 ml/min, la dose de 2x150 mg/j peut être maintenue sauf risque de saignement majeur. Il est contre-indiqué si la clairance est inférieure à 30 ml/min. Pour le rivaroxaban, la prescription n'est pas recommandée en cas de clairance < 30 ml/min, la dose devant être réduite à 15 mg/j lorsqu'elle est comprise entre 30 et 50 ml/min (21). La dose d'apixaban doit être réduite à 2x2,5 mg/j si la clairance est comprise entre 15 et

30 ml/min ou si la créatinine plasmatique est ≥ 133 µmol/l après 80 ans ou si le poids ≤ 60 kg. La prescription d'apixaban n'est pas recommandée en cas de clairance < 30 ml/min chez le sujet âgé (21). Aucune recommandation n'a encore été énoncée à ce jour en ce qui concerne l'edoxaban.

La surveillance de la fonction rénale

Le calcul systématique de la clairance avant d'initier un traitement par AOD est un impératif (1, 7, 11, 17). Les situations qui exposent à un risque de dégradation de la fonction rénale (diarrhées aiguës, vomissements, instauration ou majoration d'un traitement diurétique, périodes de canicule) doivent inciter à des contrôles rapprochés. Il en est de même lorsque la clairance passe en dessous de 50 ml/min.

Des effets indésirables digestifs rapportés sous dabigatran

Des cas ponctuels d'œsophagites ont pu être rapportés sous dabigatran. Cela doit rendre prudent sa prescription en cas d'antécédents d'œsophagite ou de reflux gastro-œsophagien (21).

D'une façon générale, il est clairement spécifié par les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché que les événements hémorragiques majeurs, y compris ceux ayant entraîné une issue fatale, ne concernent pas seulement les antagonistes de la vitamine K (AVK), mais sont aussi un risque important associés à l'utilisation des AOD. Ainsi, il apparaît important que les prescripteurs tiennent non seulement compte du risque hémorragique de chacun mais respectent la dose, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. Bien que certaines contre-indications diffèrent d'un AOD à l'autre, ces traitements ont tous en commun les mêmes contre-indications: les saignements évolutifs cliniquement significatifs, les lésions ou maladies considérées comme à risque de saignement majeur et les traitements concomitant avec tout autre agent anticoagulant (AVK, héparines) sauf en cas de relais. Cependant, et notamment au niveau digestif, les causes de l'augmentation du risque hémorragique avec certains AOD ne sont pas toujours clairement identifiées (ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, tumeurs malignes à haut risque de saignement, varices œsophagiennes connues ou suspectées) (11) mais en tout cas ne doivent pas se limiter aux seules œsophagites sous dabigatran.

Conclusion

Les ACOD représentent une avancée pharmacologique. Ces molécules ont un profil pharmacocinétique prédictible, permettant une utilisation à dose fixe sans surveillance biologique. Elles ont peu d'interactions médicamenteuses et alimentaires. Mais l'absence d'antidotes, l'absence de procédures standardisées en cas d'acci-

dent hémorragique et de contrôle d'efficacité biologique (et indirectement d'observance) représentent leur limites. La prudence est donc de rigueur chez le patient âgé.

PD Dr Pierre-Olivier Lang

Service de gériatrie et de réadaptation gériatrique
Centre hospitalier universitaire Vaudois
Chemin Mont Paisible 16 (MP16/04/414), 1011 Lausanne
Pierre-Olivier.Lang@chuv.ch

Pr Dr Thomas Vogel

Pôle de Gériatrie
Hôpitaux universitaires de Strasbourg
83 rue Himmerich, 67000 Strasbourg, France
Thomas.Vogel@chru-strasbourg.fr

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Messages à retenir

- ◆ La décision d'anticoaguler un patient en FA repose sur les facteurs de risque de faire un AVC. Ils sont résumés sous l'algorithme CHA₂DS₂-VASc (tab. 1)
- ◆ Le tableau 2 présente le score HAS-BLED qui permet de quantifier un risque hémorragique mais son intérêt n'est pas de poser l'indication à initier (ou pas) le traitement anticoagulant
- ◆ Si les anticoagulants oraux directs sont une avancée pharmacologique indéniable, il convient d'être prudent quel que soit l'âge du patient et particulièrement chez les sujets âgés de 80 ans ou plus
- ◆ La sous-représentation de cette population dans les essais cliniques et les interférences générées par les syndromes gériatriques, la polyopathie et la polymédication, qui n'ont pas été évaluées spécifiquement limitent grandement leur prescription

Références:

1. Hanon O et al. Expert consensus of the French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013;11:117-43
2. Leys D et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752-9
3. Dulli DA et al. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-23
4. Slot KB et al. Oxfordshire Community Stroke Project, the International Stroke Trial (UK); Lothian Stroke Register, Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008;336:376-9
5. Emelia J et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52
6. Ritu Saxena et al. Risk of Early Death and Recurrent Stroke and Effect of Heparin in 3169 Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-7
7. Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47
8. Chen JY et al. CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2013;10:258-66
9. Gage BF et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2006;15:713-9
10. Singer DE et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250
11. Holster IL et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12
12. Connolly SJ et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
13. Patel MR et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
14. Granger CB et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
15. Giugliano RP et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104
16. Lang PO et al. What do we learn from the SAFEs cohort to fit hospital care models for aged inpatient? *Presse Med* 2010;39:1132-42
17. Lafuente-Lafuente C et al. Anticoagulation of older people: what is new? *Press Med* 2013;42:187-96
18. Makris M et al. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:171-81
19. Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:289-96
20. Stangier J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59
21. Udompanich S et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM* 2013;106:795-802