

Anticoagulants oraux directs, comment choisir ?

Christophe Scavée

Direct oral anticoagulants: How to choose?

Atrial fibrillation (AF) is a major cause of stroke. To prevent this devastating complication, anticoagulants are recommended in some patients. Two classes of oral anticoagulants can be used for this indication: anti-vitamin K (AVK) agents, such as warfarin, and direct-acting non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs). NOACs include agents with two distinct modes of action: direct factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) on the one hand and direct thrombin inhibitors (dabigatran) on the other hand. These molecules have been compared individually to warfarin: While showing similar efficacy, they had a better safety profile in terms of bleeding, with a lower risk of hemorrhagic stroke and intracranial hemorrhage. They are therefore preferred over AVKs. The choice of the anticoagulant is made on a case-by-case basis, always taking into account the risk of stroke (using anticoagulants in patients without thromboembolic risk factors is currently not recommended) and bleeding (dosage!). These two aspects should be assessed prior to any prescription. When choosing an anticoagulant agent, the physician should also consider the presence of coronary artery disease (concomitant use of antiplatelet therapy), the patient's age and weight (dose adjustment!), renal function (important for dabigatran), the patient's preference (once daily vs twice daily administration), and the patient's understanding of the treatment, which is decisive for therapeutic compliance. It should be noted that dabigatran is currently the only NOAC for which a specific reversal agent is available that can be used in some cases when emergency surgery is required or major bleeding has to be controlled.

KEY WORDS

Oral anticoagulants, new oral anticoagulants, NOAC, atrial fibrillation, stroke, warfarin, reversal agent, hemorrhage

La fibrillation auriculaire (FA) expose à des risques d'AVC. Afin de lutter contre cette complication dévastatrice, il est recommandé de prescrire des anticoagulants (ATCO). Il existe deux classes d'ATCO oraux utilisables dans cette indication: les anti-vitamine K (AVK) telle que la warfarine, et les anticoagulants non-vitamine K ou nouveaux anticoagulants oraux (NOACs). Parmi les NOACs, on distingue deux catégories: les inhibiteurs directs du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran). Ces molécules ont été comparées isolément à la warfarine (jamais directement entre-elles) et ont démontré une efficacité au moins similaire sur l'AVC ischémique que l'AVK mais avec des risques moindre d'AVC hémorragiques et d'hémorragies intracrâniennes. Elles sont donc préférées à la prise des AVK.

Le choix de l'anticoagulant se fait au cas par cas en tenant toujours compte de différents éléments tels que le risque d'AVC (l'utilisation des anticoagulants chez des patients sans facteurs de risque thromboembolique n'est actuellement pas recommandée), et le risque hémorragique (adaptation de dose). Ces deux éléments sont évalués en amont de la prescription. Dans le choix qu'a le médecin à faire, il faut également tenir compte de la présence d'une coronaropathie (prise concomitante d'antiplaquettaire), de l'âge et du poids du patient (adaptation de dose!), de sa fonction rénale (important pour le dabigatran), sa préférence pour l'une ou l'autre molécule (prise unique, ou deux doses/jour) et sa compréhension du traitement qui sera quant à elle un point déterminant dans l'observance thérapeutique. Notons que le dabigatran est le seul actuellement à disposer d'un agent réversant spécifique qui permet dans certains cas d'autoriser une chirurgie urgente ou de contrôler une hémorragie.

Que savons-nous à ce propos ?

La fibrillation auriculaire expose à des risques d'AVC. Afin de lutter contre cette complication dévastatrice, il est recommandé de prescrire des anticoagulants. Il existe deux classes d'anticoagulants oraux dans cette indication: les anti-vitamines K et les nouveaux anticoagulants oraux. Ces dernières molécules ont été comparées isolément à la warfarine (jamais directement entre-elles) et ont démontré une efficacité dans l'AVC ischémique au moins similaire à l'AVK mais avec des risques d'AVC hémorragiques et hémorragies intracrâniennes moindres. Elles sont donc préférées à la prise des AVK. Toutefois elles ont chacune leurs particularités. Lorsque le médecin prend la décision de protéger son patient par un ATCO, il doit connaître ces particularités pour faire le bon choix thérapeutique, gage d'efficacité et de sécurité pour ce dernier.

Que nous apporte cet article ?

Il met en lumière le rôle important joué par les anticoagulants dans la prévention des AVC liés à la FA. Il rappelle le principe des nouveaux anticoagulants (NOACs) et leurs spécificités. Il tente de donner au lecteur quelques pistes de réflexion pour guider le choix du médecin vers telle ou telle molécule, en se basant sur le profil du patient.

What is already known about the topic?

Atrial fibrillation (AF) is a major cause of stroke. To prevent this dramatic complication, it is recommended to prescribe anticoagulants. There are two classes of oral anticoagulants available for this indication: anti-vitamin K (AVK) agents and new oral anticoagulants (NOACs). NOACs have been compared individually to warfarin (but no direct comparison between NOACs is available), showing similar efficacy but with lower risks of hemorrhagic stroke and intracranial bleeding. They are therefore preferred over AVKs, but each has its own particularities. Thus, when deciding to prescribe a NOAC, the physician should be aware of these particularities in order to make the right therapeutic choice, which will finally ensure safety and efficacy to the patient.

What does this article bring up for us?

This article highlights the important role played by anticoagulants in the prevention of AF-related strokes. It recalls the principle of NOACs and their specificities and provides the reader with practical information to guide him/her in the choice of a drug based on the patient's profile.

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente dans la population générale. On estime que sa fréquence est en constante augmentation dans les pays développés, avec une prévalence de l'ordre de 3 % chez les adultes âgés de ≥ 20 ans (1). Cette prévalence augmente e.a. avec l'âge. D'autre part, la FA est un facteur de risque indépendant de décès, d'accident vasculaire cérébral (AVC). À ce titre l'arythmie est une cause majeure de morbi/mortalité (2).

Les études épidémiologiques estiment que le risque d'AVC dans ce contexte est multiplié par cinq, et que l'arythmie est la seule cause retenue pour expliquer 15 à 20 % des cas de thromboses cérébrales (3).

En conséquence, la prescription d'un anticoagulant (ATCO) permet la réduction des AVC et est un pilier important dans la prise en charge de patients en FA qui présentent par ailleurs des facteurs de risque pour cette complication. Comme on le sait, et de façon traditionnelle les premiers ATCO utilisés sont les anti-vitamines K (AVK) comme la warfarine. Depuis plusieurs années, les médecins ont la possibilité d'utiliser d'autres molécules orales également dénommées « nouveaux anticoagulants » (NOACs) ou autrement dénommé « anticoagulants oraux directs » (DOACs).

QUELS PATIENTS ONT BESOIN D'UNE ANTICOAGULATION ?

Les patients en FA (paroxystique ou persistante) qui présentent des facteurs de risque dont l'insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, un âge avancé, du diabète, une maladie vasculaire artérielle, et qui sont de sexe féminin sont plus à risque de présenter une thrombose cérébrale. Lorsque l'on s'adresse à cette population, la prescription d'un ATCO est donc vivement recommandée puisqu'elle réduit les risques d'AVC de manière substantielle. Les recommandations internationales tant européennes qu'américaines privilégient l'utilisation systématique d'un score de risque pour guider le prescripteur vers la prescription d'un ATCO. Cette échelle de risque appelée CHA2DS2-

VASc (qui reprend les facteurs cités plus haut) permet au médecin de définir pour chaque patient son score de risque personnel (4). Ce score a été introduit en 2010 et son utilisation systématique est recommandée (classe I) par l'ESC et l'AHA. Basé sur ce score de 9 points, les ATCO sont indiqués (en l'absence de contre-indication) chez les patients de sexe masculin dont le CHA2DS2-VASc est de ≥ 2 , et de ≥ 3 chez les femmes. Un ATCO est à considérer mais non obligatoire chez les patients de sexe masculin dont le score est de 1, ou féminin dont le score est de 2 par ailleurs. Un ATCO expose à des hémorragies. Pour cette raison, il est important de considérer ce risque avant de le prescrire. Ce risque de saignement peut être estimé grâce à l'utilisation de différents scores dont le HAS-BLED. Son utilisation systématique avant prescription est également supportée par les recommandations internationales (5). Parmi les différents facteurs reconnus pour exposer à un sur-risque on considère qu'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle systolique > 160 mmHg), la présence d'une insuffisance rénale (IR) avec une créatinine $\geq 2,3$ mg par décilitre, la présence d'une cirrhose, d'antécédents d'AVC ou d'hémorragie, des INR instables sous AVK, des patients âgés de plus de 65 ans, l'abus d'anti-inflammatoires, la prise d'aspirine, et la prise régulière d'alcool avec une consommation > 8 verres/semaine contribuent à une augmentation ce risque de saignement. Rappelons que le risque hémorragique n'est pas une contre-indication définitive à l'utilisation des anticoagulants mais pousse le prescripteur à revoir tant l'indication que le dosage du médicament qui sera donc prescrit.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR L'ANTICOAGULATION D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE

Les options thérapeutiques à disposition pour prévenir les risques thrombo-emboliques des patients avec FA sont de deux catégories : les AVK (type warfarine, phenprocoumone, ou acenocoumarol), et les NOACs/DOACs. Il existe actuellement quatre drogues issues de cette dénomination : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®), l'Edoxaban

(Lixiana®). Le dabigatran est une antithrombine, les 3 autres des anti-Xa. L'aspirine qui fut utilisée un certain temps dans la prévention de l'AVC chez les patients avec FA peut augmenter paradoxalement le risque de thrombose chez les patients âgés, et expose à des risques hémorragiques non justifiés et n'est donc plus recommandée dans cette indication.

LES ANTI-VITAMINES K

La warfarine est utilisée depuis les années 1950. Les méta-analyses ont démontré qu'elle réduisait significativement le risque d'AVC de deux tiers, et le risque de mortalité d'un quart comparé à des patients traités par aspirine ou placebo (6). Pour ces raisons, la warfarine a été et reste utilisée. Compte tenu du nombre important de limitations dans l'utilisation de cette drogue, il a paru important de mettre sur le marché d'autres médicaments qui peuvent contourner les problèmes rencontrés avec la warfarine. Pour rappel, l'AVK présente un début et une fin d'action lente, une fenêtre thérapeutique étroite nécessitant des ajustements des doses en fonction de monitoring sanguins (INR). Par ailleurs elle comporte de nombreuses interactions médicamenteuses qui peuvent compromettre son efficacité. D'autres interactions de type alimentaire sont également à craindre et peuvent conduire à imposer aux patients certaines restrictions diététiques. Lorsque le patient présente au moins 70% du temps des INR thérapeutiques, on continue à considérer que ce traitement est acceptable, efficace et sécuritaire. Toutefois pour bon nombre de patients, cet objectif n'est pas atteint et impose de trouver d'autres alternatives thérapeutiques. Les anti-vitamines K restent toutefois indiqués en cas de pathologie valvulaire (sténose mitrale sévère, ou prothèse valvulaire mécanique), et d'insuffisance rénale sévère (y compris les patients en dialyse).

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

Les avantages des NOACs sont nombreux. Ils consistent en une efficacité quasi immédiate après une prise, des propriétés pharmacocinétiques prédictibles. Il n'y a pas de nécessité de monitoring pour ajuster les doses, donc moins de travail, d'impact sur la qualité de vie des patients et possiblement une meilleure compliance. On ne connaît pas d'interactions alimentaires mais il existe toutefois quelques interactions médicamenteuses qu'il est important de connaître (exemple verapamil et dabigatran).

Les études de qui ont mené ces nouveaux anticoagulants sur le marché ont démontré qu'ils étaient au moins aussi efficaces que leur comparateur (warfarine) dans la prévention des AVC ou des embolies périphériques chez les patients avec de la FA non valvulaire. Dès lors les sociétés savantes ont considéré qu'il était recommandé d'utiliser ces ATCO plutôt que la warfarine chez les patients non encore traités (naïf de tout anticoagulant) (7). Ceci est resté en accord avec l'absence de contre-indications. Les patients instables sous AVK (<70% du temps avec INR thérapeutiques) sont également des candidats pour les NOACs. Chez ces derniers donc, un changement de molécule est indiqué.

COMPARAISON ENTRE LES NOACS

Les méta-analyses qui ont étudié les quatre NOACs versus la warfarine montrent une diminution significative des risques d'AVC, des risques d'embolies périphériques (8). Il est à noter que ce bénéfice clinique est majoritairement gagné grâce une réduction du risque d'AVC hémorragique et non d'origine ischémique. On constate en effet des taux comparables d'AVC ischémiques entre les différents groupes. Seul le dabigatran 300 mg/j semble faire un peu mieux. Par ailleurs il y a également une diminution très importante des hémorragies intracrâniennes sous NOACs. Il s'agit d'une complication rare mais majeure dans l'utilisation d'un ATCO. Le risque de saignements gastro-intestinaux semble être majoré alors qui ne semble pas exister de différences majeures en termes de risque d'hémorragie grave entre les différentes molécules. Il y a également une tendance à la réduction du risque de mortalité avec les nouveaux anticoagulants sans que ce bénéfice soit très statistiquement significatif. À noter que la réduction du risque d'AVC et d'embolies systémiques est consistant à travers tous les sous-groupes de patients. Il y a une réduction relative plus importante des hémorragies majeures sous NOACs par rapport à la prise d'AVK lorsque les INR sont < 66 % du temps dans la fenêtre thérapeutique choisie, ce qui est finalement souvent le cas. Les études comparant des plus faibles doses de dabigatran (110mg 2x par jour) et d'edoxaban (30mg 1x) montrent qu'à ces dosages le taux d'AVC ou d'embolies périphériques semble être comparable aux AVK ; mai le bénéfice obtenu avec ces faibles doses est surtout lié à la baisse des AVC hémorragique. Ces doses réduites s'illustrent également par une baisse significative des risques d'hémorragies de toutes origines.

EN PRATIQUE : QUEL NOAC POUR QUELS PATIENTS ?

Les résultats obtenus des études de phase 3 des NOACs sont comparables. Il est important de rappeler qu'il n'existe actuellement aucune comparaison directe entre ces molécules, ce qui est une limite majeure et complique la tâche des médecins qui voudraient orienter leur choix vers la molécule qui offre un rapport bénéfice/risque le plus avantageux. Il faut noter que les populations étudiées dans ces études étaient relativement différentes, ce qui renforce l'hétérogénéité de ces essais cliniques et périlleux des comparaisons post-hoc. Pour exemple, les risques d'AVC évalués à l'époque par le précédent score de risque CHADS2 étaient dans l'étude de ROCKET-AF (rivaroxaban) de 3,5 alors qu'il n'était que de 2,1 dans l'étude RE-LY (dabigatran), ARISTOTLE (apixaban). À noter également que le contrôle moyen des INR était de 55 % dans ROCKET-AF contre >60% pour les trois autres études. Ceci est un signe indirect du statut médical de ces patients que l'on peut considérer comme « plus malades » dans ROCKET-AF que dans les 3 autres essais cliniques. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a donc *a priori* pas plus de bienveillance à accorder à l'une ou l'autre. Ceci va dans le sens des recommandations internationales qui ont choisi de mettre sur le même pied d'égalité l'ensemble de ces

ATCO. Toutefois, au niveau d'un patient, connaissant son statut clinique, les spécificités de ces NOACs, le clinicien peut isoler l'une ou l'autre molécule qui conviendra davantage à son patient.

AVC/AIT

Les patients ayant déjà vécu un AIT/AVC alors qu'ils étaient traités par warfarine (contrôles des INR satisfaisant >70 % du temps) sont des situations vécues en salle d'urgence. L'agent qui possède une supériorité plus importante dans la prévention des AVC et particulièrement chez les patients qui ont déjà vécu ce type de complication est le dabigatran à la dose de 150mg 2x/jour. Ce dernier peut donc représenter un choix judicieux.

RISQUE HÉMORRAGIQUE

Des cas d'hémorragies majeures sous NOACs ont été rapportés tant dans les premiers essais cliniques, que lors d'études « vie réelle ». Devant un patient avec un haut risque d'hémorragie gastro-intestinale, la logique ira vers la prescription d'un NOAC dont les études ont montré que ce risque était plus faible. Il est donc préférable dans ces conditions d'utiliser de l'apixaban 5mg 2x ou le dabigatran 110 2x. Ces deux molécules ont un risque hémorragique gastro-intestinal similaire à celui de la warfarine. Les autres NOACs y compris le dabigatran à la dose normale de 300 mg par jour ont démontré des plus hauts taux d'hémorragies digestives (9). En ce qui concerne des patients avec un haut risque global d'hémorragie majeure comme démontré par un score HAS-BLED ≥ 3 , on préférera le dabigatran 110 2x, l'apixaban en full dose ou l'edoxaban 60 ou 30mg 1x. Ces trois molécules démontrent un profil sécuritaire supérieur aux autres traitements et dosages tout en conservant une efficacité quasi équivalente à celle des AVK. Notons qu'une source d'hémorragie qui a été corrigée, autorise *a priori* la réintroduction de tous les NOACs.

CONTRE-INDICATIONS

Des contre-indications sont communes aux NOACs : grossesse, <18 ans, allaitement, FA valvulaire significative (sténose mitrale, prothèse mécanique), IR sévère ou dialyse, maladie hépatique avancée (Child-Pugh stade C), maladie digestive active et saignements. Le Xarelto® est contre-indiqué au stade Child-Pugh B. L'apixaban ne sera pas prescrit en cas d'intolérance au lactose. Par ailleurs, les 4 NOACs sont des substrats de la glycoprotéine P (GlycP), mais le dabigatran est le seul à ne pas subir de transformation par le CYP450 (CYP3A4). La dronedarone (non disponible en Belgique) est un compétiteur puissant pour la glycP pour le dabigatran et le rivaroxaban, et ne devrait pas être utilisé conjointement avec ces anticoagulants. Le verapamil interagit avec le dabigatran. Le verapamil est très utile dans le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de FA permanente. Il faut espacer les prises de ces médicaments ou l'éviter en cas d'usage incontournable de l'antiarythmique avec le dabigatran.

Il sera déconseillé d'utiliser les NOACs en présence d'inhibiteurs puissants de la GlycP comme le ketoconazole, l'itraconazole, la cyclosporine, le tacrolimus. Il n'est pas recommandé d'utiliser le rivaroxaban ou l'apixaban avec ces molécules, y compris avec les inhibiteurs des protéases HIV. Les stimulants de la GlycP/CYP450 comme la rifampicine, le millepertuis ne peuvent être associés aux NOACs.

ÂGE ET POIDS DES PATIENTS

L'efficacité des NOACs est similaire voire supérieure chez les >75 ans. En contrepartie on observe des risques hémorragiques (surtout digestifs) plus élevés. La baisse de la GFR chez le sujet âgé détermine son profil de risque. Un risque plus élevé est observé avec le dabigatran, alors que l'apixaban dont l'élimination rénale est plus faible présente un profil de sécurité plus avantageux. Le rivaroxaban ne subit pas d'adaptation de dose dans selon le poids ou d'âge. L'apixaban est utilisé à 5mg/j en présence d'au moins deux caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kilos, créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dl. Le dabigatran est réduit à 2x110mg/j chez les patients de plus de 80 ans. L'edoxaban est réduit à 30mg en cas de faible poids également. On ne connaît pas par ailleurs la réponse pharmacologique des patients très obèses (IMC >30 kg/m² ou >100 kilos). Pour le dabigatran, dans l'étude RECOVER (10) son action est moins efficace chez les grands obèses.

PATIENTS PRÉSENTANT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Un point important à considérer chez certains patients sous anticoagulants est la présence d'une insuffisance rénale (IR). La présence d'une IR sévère, expose à un risque plus élevé d'AVC lorsque le patient est en FA comparativement à des patients qui ont une fonction rénale normale (11). Il est important de rappeler que les AVK peuvent être utilisés chez les patients avec IR (sauf contre-indications) y compris en dialyse. Ceci est lié au fait qu'une très faible fraction de la warfarine est éliminée par les reins. Toutefois les risques hémorragiques élevés imposent à la prudence et à considérer le bénéfice obtenu par la prescription de l'AVK. À l'inverse des AVK, les NOACs ont une élimination rénale plus importante : 80 % pour le dabigatran, 50 % pour l'edoxaban, 33 % pour le rivaroxaban, et 27 % pour l'apixaban (12). En conséquence, les patients traités alors qu'ils présentent une IR sont à risque d'une concentration en anticoagulants plus élevée, ce qui en retour augmente le risque hémorragique. Les NOACs utilisés lors des études de phase 3 ont exclu d'ailleurs les patients avec de l'insuffisance rénale avancée. Actuellement, on peut considérer qu'il n'y a pas de données validant l'utilisation de telles molécules chez les patients dont la clearance est <30 ml/min. Il en va de même pour les patients en hémodialyse. Les AVK restent un premier choix oral dans ce sous-groupe de patients. L'apixaban et le rivaroxaban sont toutefois « autorisés d'utilisation » en cas de clearance de la créatinine aussi basse que 15 ml/min mais à dose réduite, avec suivi rapproché des patients. Le dabigatran reste contre-indiqué en cas d'IR sévère et terminale (clearance <30ml/min \rightarrow AUCx6).

DYSPEPSIE ET TROUBLES GASTRIQUES

Le moment de la prise d'un anticoagulant par rapport au repas ne modifie pas son efficacité sauf pour le rivaroxaban. Prendre ce dernier au moment des repas améliore sa biodisponibilité et son efficacité. On doit savoir que le dabigatran peut causer, ou aggraver une dyspepsie et conduire à conseiller sa prise avec des aliments. Cette dyspepsie est liée à la présence de l'acide tartrique dans l'enrobage de la gélule mais n'est pas un facteur prédictif d'hémorragie digestive haute. Les effets secondaires gastro-intestinaux du dabigatran sont supérieurs à ceux relevés lors d'un traitement par AVK. On estime qu'environ 10 % des patients développent une dyspepsie sous dabigatran. Cet élément est important à prendre en compte car il contribue bien entendu à la non-compliance thérapeutique et l'arrêt du traitement (13). Comme mentionné avant, la prise d'aliments solides ou liquides au moment d'avaler le dabigatran réduit ce risque d'effet secondaire et permet dans la majorité des cas de poursuivre le traitement. Dans le cas d'une dyspepsie « réfractaire », il est donc parfois utile d'utiliser un autre ATCO qui ne présente pas cet effet secondaire.

GASTROSTOMIE/SONDE NASO-GASTRIQUE

Hormis le Pradaxa®, les NOACS peuvent être concassés et administrés à travers une sonde nasogastrique, une gastrostomie. Le Pradaxa® est contenu dans des gélules, et ouvrir cette gélule majore la biodisponibilité de la drogue de 75%, et donc expose le patient à des risques hémorragiques.

NÉCESSITÉ D'UTILISER UNE ANTI-AGRÉGATION PLAQUETTAIRE

Environ 20 millions d'individus aux USA et en Europe présentent de la FA. Un quart présente une maladie coronaire, et 1/10 nécessite une revascularisation. Tout comme la FA, la coronaropathie augmente avec l'âge. L'aspirine, le clopidogrel, le prasugrel, ou le ticagrelor sont utilisés en cas d'angioplastie coronaire. Le traitement d'une coronaropathie revascularisée est couramment utilisé chez des patients qui par ailleurs sont en FA et conjointement mis sous ATCO. Comme on s'en doute, il existe de nombreuses combinaisons possibles en termes de dosage, de type de molécule, de durée de traitement... On retiendra qu'une double anti-agrégation plaquettaire (DAP) est plus efficace qu'une anticoagulation dans la prévention de la thrombose de stent mais qu'une triple thérapie (DAP + ATCO) expose à un risque hémorragique plus important après angioplastie coronaire (14)! Bref, on est face au dilemme de protéger un cerveau, ou un stent. Notons aussi qu'une DAP était un facteur d'exclusion de ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE, mais que la triple thérapie a été utilisée chez ~5% des patients dans RE-LY. Comment évoluent les patients sous ATCO et antiagrégants? Cette situation clinique a été étudiée dans plusieurs grands essais cliniques comme par ex. PIONEER-AF (rivaroxaban 2.5mg 2x + inhibiteur du PY12 sans aspirine vs AVK + DAP) ou REDUAL-PCI (15) (dabigatran 110/150 2x + inh. du PY12 sans aspirine vs warfarine + DAP) où l'objectif primaire

était d'évaluer principalement les risques hémorragiques et non les risques d'embolies. Précisons que la dose de rivaroxaban de PIONEER-AF était plus faible que celle qui avait fait ses preuves dans ROCKET-AF. Par rapport à la triple thérapie, l'usage de doses réduites de rivaroxaban, ou de dabigatran s'est accompagné d'une baisse conséquente des hémorragies (majeures et de tous types). Bénéfice obtenu d'ailleurs sans baisse d'efficacité. Le rivaroxaban a également été associé à une baisse de la mortalité/et ou de ré-hospitalisation. L'étude AUGUSTUS (16), très récemment publiée confirme que l'apixaban associé à un inh. des P2Y12 mais sans aspirine présente également un profil sécuritaire en réduisant les risques de saignement, de décès ou hospitalisation comparé à la warfarine. Si une situation nécessite des antiagrégants plaquettaires (infarctus, stent), le choix de l'ATCO sera donc orienté vers un NOAC plutôt que la prise d'un AVK. Ce NOAC sera le Pradaxa® 150 2x, le Xarelto® 15 1x ou l'Eliquis® 5 2x. Le clopidogrel sera l'inhibiteur des P2Y12 de premier choix avec l'aspirine. Le ticagrelor est à réserver chez des patients à haut risque ischémique, alors qu'on évitera le prasugrel. Une triple thérapie (ATCO + PY12 + aspirine) dès la sortie de l'hôpital représente également une option raisonnable chez des patients bien sélectionnés à haut risque ischémique, mais à bas risque hémorragique. On veillera particulièrement à ne garder cette triple thérapie que pour une courte période, (3 mois environ en cas de syndrome coronaire aigu), et de couvrir le patient par des IPP.

ANTIDOTES

Une hémorragie menaçant le pronostic vital, une chirurgie urgente chez des patients sous ATCO sont des situations qui émaillent le destin de nombreux patients. Dans ces cas, il est important de pouvoir reverser l'action de l'anticoagulant dans les minutes qui suivent la prise de décision. Certains médecins, des patients préféreront donc une molécule disposant d'un antidote. L'idarucizumab (Praxbind®) (17) est le premier antidote à pouvoir être utilisé en cas de nécessité. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal secondairement humanisé et qui se lie spécifiquement au dabigatran (meilleure affinité que pour la thrombine) et n'a aucune autre utilité en dehors de cette indication. L'inhibition du Pradaxa® qui a été étudiée dans l'essai clinique RE-VERSE AD est totale, immédiate et durable après l'injection. C'est le seul antidote de NOAC actuellement disponible. L'andexanet est l'agent de réversion des anti-Xa (rivaroxaban ou apixaban) qui a été étudié dans l'essai clinique ANNEXA-4 (18). Son utilisation en cas d'hémorragie entraîne une réduction significative de l'activité anti-Xa et un contrôle satisfaisant de l'hémostase dans plus de 80% des patients. Ce traitement est non disponible actuellement.

COMMODITÉS PERSONNELLES

Un patient qui préfère prendre une dose par jour se verra proposer spécifiquement des molécules qui le permettent (rivaroxaban, edoxaban). Le conditionnement, la taille des comprimés peuvent avoir de l'importance pour certains patients, comme ceux qui voyagent souvent et pour qui une grosse boîte (Pradaxa®) n'est pas très pratique.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Nous disposons d'une gamme très large d'anticoagulants que le médecin doit utiliser dans la prévention des thromboembolies liées à la fibrillation auriculaire. Le choix se porte de préférence pour les NOACs comme recommandé par les Guidelines. Il est difficile de recommander l'une ou l'autre molécule par ailleurs. Il n'y a en effet pas de comparaison directe entre ces substances ce qui rend peu scientifique le fait d'affirmer qu'une ou l'autre serait à privilégier. Le choix opéré par le médecin doit être guidé par le profil du patient (âge, poids, risque ischémique, hémorragique, etc.), et plus simplement par certaines considérations très terre-à-terre et qui font que telle ou telle pilule sera mieux acceptée qu'une autre (taille du comprimé, taille de la boîte, une ou deux prises/jour).

RÉFÉRENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837–847.
2. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983–988.
3. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 1561–1564.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: 2071–2104.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093–1100.
6. Hart RG, Pearce LA and Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
7. Atrial fibrillation 2016. ESC clinical practice guidelines. *Eur Heart J*. 2016; 37, 2893–2962 doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, *et al.* Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012; 43: 3298–3304.
9. Savelieva I and Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014; 37: 32–47.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar A *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361:2342–2352.
11. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 625–635.
12. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, *et al.* Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017; 38(12). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
14. Sorensen R, Hansen M. *et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009; 374: 74.
15. Cannon C, Bhatt D., Oldgren J. *et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.
16. Lopes R, Heizer G, Aronson R, *et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509–24.
17. Pollack C, Reilly P, van Ryn J. *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377:431–441
18. Connolly S, Crowther M, Eikelboom J *et al.* Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380:1326–1335.

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Responsable de l'Unité de Rythmologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
christophe.scavee@uclouvain.be