

# Anticoagulation orale : nouvelles stratégies d'optimisation

L'incidence de la fibrillation auriculaire (FA) est en constante augmentation ces dernières années. Ce phénomène est lié, d'une part, au vieillissement de la population et, d'autre part, aux progrès de la cardiologie. En effet, les patients atteints de maladie cardiaque sont de mieux en mieux soignés et vivent donc plus longtemps. Or, de nombreuses pathologies cardiaques évoluent, sur le plan rythmique, vers la fibrillation auriculaire.

Aujourd'hui, environ 15 % des plus de 80 ans souffrent de FA. Cette arythmie est un puissant facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC); c'est ainsi qu'en France 15 à 20 % des infarctus cérébraux sont liés à une FA, ce qui représente environ 15 000 nouveaux cas chaque année. Chez les plus de 80 ans, cette proportion s'élève même à près de 25 % des infarctus cérébraux. Ces AVC thrombo-emboliques sont par ailleurs responsables d'une morbi-mortalité plus élevée que les AVC d'autres étiologies. La prévention des accidents thrombo-emboliques (et notamment des AVC) représente donc une priorité dans la prise en charge de la FA.

Le score de CHADS2 a longtemps été utilisé comme facteur prédictif du risque d'AVC. Un score égal à 0 correspond à un risque d'AVC d'environ 2 % par an alors qu'un score de 6 à un risque d'environ 20 % par an. Il est important de rappeler que l'antécédent d'AVC (risque relatif de 2,5), et l'âge (augmentation du risque d'AVC de 1,4 % tous les 10 ans) sont des items plus puissants.

Eléments	Score
Insuffisance cardiaque	1
Hypertension artérielle	1
Age > 75 ans	1
Diabète	1
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2

Score de CHADS2.

Eléments	Score
Eléments	Score
Insuffisance cardiaque	1
Hypertension artérielle	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
Antécédent d'AVC ou d'AIT	2
Pathologie vasculaire	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

Score de CHA2DS2-VASC.

Score	Risque annuel d'AVC (% par an)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Score de CHA2DSA-VASC et risque annuel d'AVC. D'après Camm J et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2010; doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.

Plus récemment, le score de CHA2DS2-VASC a été établi et a permis d'affiner ces résultats prédictifs en prenant en compte de nouveaux critères (l'âge entre 65 et 74 ans, les antécédents vasculaires, le sexe féminin) et en les pondérant. Par exemple, le risque d'AVC devient, avec un score à 0, proche de 0 %; avec un score à 3, le risque est de 3,2 % et avec un score à 9, il est de 15,2 %.

L'ESC recommande un traitement anticoagulant lorsque le score est supérieur ou égal à 2. Si le score est égal à 1, les anticoagulants sont à prescrire en fonction de la balance bénéfices/risques. Jusqu'à présent, la seule option thérapeutique était la prescription d'antivitamines K. Ces molécules sont très largement sous-prescrites puisqu'environ 60 % des patients en FA ayant une indication aux AVK n'en reçoivent pas. Pour expliquer cette donnée, il faut rappeler que, même si l'efficacité de ces molécules n'est plus à démontrer, elles sont difficilement maniables et nécessitent une surveillance biologique régulière et contraignante pour les patients. Malgré toutes les précautions prises, le risque hémorragique est élevé, et les interactions médicamenteuses fréquentes et potentiellement dangereuses.

L'anticoagulant "idéal" réunirait les caractéristiques suivantes: une posologie d'une prise par jour par voie orale, une efficacité rapide et prédictive, une absence d'interaction médicamenteuse, une élimination extrarénale et l'existence d'une antidote.

Les nouveaux anticoagulants sont répertoriés en 2 classes distinctes: les

inhibiteurs directs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa (anti-Xa). En se liant à la thrombine, les inhibiteurs directs de la thrombine bloquent la coagulation en empêchant la formation de fibrine, l'activation de la coagulation, et l'activation plaquettaire. Cibler le facteur Xa pourrait permettre une action plus précise sur la coagulation. Actuellement, différents anti-Xa sont évalués.

L'edoxaban est un anti-Xa oral, d'action rapide, avec un effet anticoagulant proportionnel à la dose ingérée. Son absorption est rapide et la concentration maximale est atteinte en 1 à 2 heures. Sa biodisponibilité est de 62 %. Un tiers de son élimination est rénale, le reste étant digestif. Il ne présente pas d'interaction alimentaire, et les interactions médicamenteuses sont très limitées (uniquement avec les inhibiteurs des glycoprotéines). L'edoxaban a été lancé en juillet dernier au Japon dans la prévention des événements thromboemboliques après intervention chirurgicale orthopédique. En Europe, l'étude HOKUSAI VTE – plus grande

étude de phase 3 sur le traitement et la prévention des thromboembolies veineuses – est en cours chez environ 7 500 patients présentant une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

Concernant la FA, la phase 2 a comparé l'edoxaban et la warfarine chez des patients souffrant de FA non valvulaire, aux doses de 30 ou 60 mg, administré en une ou deux fois par jour. A ce stade, les résultats montrent qu'il y a plus de complications hémorragiques en 2 prises quotidiennes, mais autant qu'avec la warfarine lorsqu'il y a qu'une prise quotidienne.

Les doses de 30 mg et de 60 mg administrées en une seule prise quotidienne sont donc étudiées en phase 3 dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, étude de non infériorité. Plus de 20 000 sujets ont été randomisés pour recevoir edoxaban à 60 mg/j, edoxaban 30 mg/j ou warfarine. Les doses d'edoxaban sont ensuite ajustées, si nécessaire, en 30 et 15 mg. Les patients inclus souffraient de FA depuis 1 an ou moins, avec un CHADS2  $\geq$  2. Le suivi est de

24 mois. Le critère principal de jugement est un critère clinique composite comprenant les infarctus cérébraux et les événements emboliques périphériques. Plusieurs doses sont étudiées afin d'évaluer la dose idéale, permettant une bonne anticoagulation sans surrisque hémorragique majeur. Cette étude devrait répondre à de nombreuses questions concernant la place des anti-Xa dans le traitement de la FA.

En conclusion, la lutte contre les AVC chez les patients en FA est primordiale. Il existe aujourd'hui des alternatives aux AVK. Ces nouveaux anticoagulants ont un mode d'action différent et il est très important de choisir le bon dosage, qui pondère risque ischémique et hémorragique. A ce titre, l'edoxaban, actuellement en étude de phase 3 pour la FA, permet une flexibilité et un ajustement des doses lui permettant d'être un bon candidat à l'alternative aux AVK.

*M. ROVANI PANTHIER*

*D'après les communications de*

*A.J. Camm (Londres),*

*J. Weitz (Orlando),*

*RP Giugliano (Boston)*