

# Les anticoagulants oraux : quels enjeux dans la pratique courante ?

F. PICARD

Service de Cardiologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Depuis 5 ans, de nouveaux anticoagulants directs (ADO) sont apparus sur le marché et semblent être une alternative fiable aux AVK. Ils peuvent, comme les autres anticoagulants, être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves. Leur utilisation dans la pratique courante a donné lieu à un symposium rassemblant urgentistes, hématologues et cardiologues, organisé par les laboratoires Boehringer, dans le cadre du TUC 2014.

## La fibrillation atriale (FA) aux urgences

La prise en charge de la FA aux urgences comporte plusieurs étapes : la confirmation du diagnostic, l'identification de causes secondaires et l'évaluation de sa gravité et de ses risques évolutifs. En effet, les patients souffrant de FA ont 5 fois plus de risque d'AVC, 3 fois plus de risque d'insuffisance cardiaque, 3 fois plus de risque d'hospitalisation et une mortalité 2 fois plus élevée, à âge égal, par rapport à la population générale. Tous les patients n'étant pas égaux face à la FA, il est important de déterminer lesquels sont le plus à risque. Plusieurs échelles de scores ont été mises en place : la sévérité des symptômes est précisée par la classification EHRA, le risque thromboembolique par le score CHA2DS2-VASc et le risque hémorragique par le score HAS-BLED.

Concernant la stratégie antithrombotique, les dernières recommandations sur la prise en charge de la FA datant de 2010 ont été amendées en 2012 [1]

pour introduire les AOD, a rappelé F. Lapostolle. Les études scientifiques, notamment l'étude récemment publiée dans le *Lancet* [2] rassemblant tous les AOD dans une méta-analyse, ont démontré que le risque hémorragique cérébral était divisé par 2 par rapport à la warfarine avec une protection au moins aussi bonne face aux AVC ischémiques.

La FA prenant une place de plus en plus importante aux urgences, il est important de bien en connaître les modalités de prescription des AOD et de savoir gérer les accidents hémorragiques.

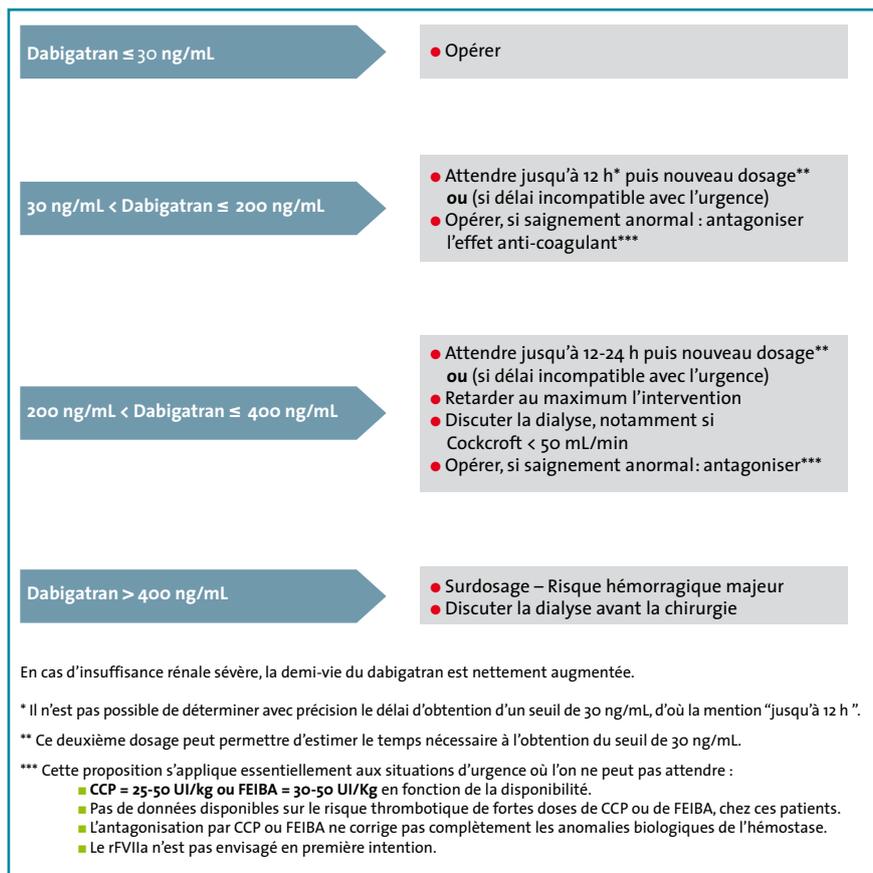
## La gestion du risque hémorragique

Les deux cibles des AOD sont le facteur IIa pour le dabigatran et le facteur Xa pour le rivaroxaban, l'edoxaban et l'apixaban. Leur demi-vie est plus courte que celle des AVK (12-14 heures en moyenne) et leur élimination, essentiellement rénale. Ceux-ci sont donc contre-indiqués chez

les patients ayant une clairance inférieure à 30 mL/min selon Cockcroft-Gault.

Les données dont nous disposons actuellement montrent une diminution du nombre d'accidents hémorragiques avec les AOD. En effet, une méta-analyse récente [3] a rapporté des données rassurantes sur le risque hémorragique des AOD vs AVK. Le phénotype hémorragique des patients sous AOD semble différent, avec une diminution des taux de saignements intracrâniens de 30 à 40 % quelle que soit la molécule, mais avec, en contrepartie, une augmentation modérée des saignements intestinaux. Une étude de phase IV danoise, publiée dans le journal de l'*American College of Cardiology*, incluant environ 5 000 patients traités par dabigatran [4], a également rapporté une diminution du risque de saignements intracrâniens et intestinaux à la dose de 110 mg × 2/j et une diminution du risque de saignement intracrânien seul à la dose de 150 mg × 2/j. Un rapport post-marketing de la FDA rapportait des données similaires.

# SYMPOSIUM TUC 2014



**FIG. 1:** Prise en charge d'un patient traité par dabigatran au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente, en fonction des résultats du dosage biologique.

Pour ce qui est de la gestion du risque hémorragique, le Pr P.E. Morange recommande, en accord avec le GIHP :

**>>> dans le cadre d'une chirurgie programmée,** un arrêt des AOD la veille au soir et une absence de prise à J0 si le risque hémorragique est faible ; un arrêt à J-5 en cas de risque hémorragique modéré ou élevé avec un bridge vers les HBPM si le risque thrombotique est élevé. La programmation de l'arrêt du médicament doit par ailleurs prendre en compte la fonction rénale du patient.

**>>> dans le cadre d'une chirurgie urgente,** la réalisation d'un test biologique spécifique (anti-Xa spécifique ou anti-IIa spécifique). Une prise en charge

a été proposée par le GIHP en fonction des résultats du dosage biologique (**fig. 1**). En cas d'indisponibilité des dosages spécifiques, la solution dégradée consiste à mesurer le TP et le TCA pour étudier la coagulation.

**>>> En cas de saignement critique:** l'administration de FEIBA 30-50 UI/kg ou de CCP 25-50 UI/kg (**intracérébral, sous-dural aigu, intraoculaire...**).

Ces prises en charge sont recommandées dans l'attente de la commercialisation d'agents de réversion spécifiques (facteur Xa recombinant et anticorps monoclonaux anti-IIa, inhibant le dabigatran de manière spécifique pour lesquels des études de phase III sont en cours)

## Des études cliniques à la vraie vie

Le Pr Y. Cottin est revenu sur les différentes études dont nous disposons actuellement pour évaluer ces nouveaux anticoagulants oraux.

**>>>** Dans l'étude RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy*) publiée dans le *New England Journal of Medicine* [5, 6], ayant inclus plus de 18 000 patients, le dabigatran surclasse la warfarine avec une réduction significative des AVC emboliques et hémorragiques et une baisse significative des saignements. Il existe un bénéfice du dabigatran sur les AVC hémorragiques, avec un taux significativement inférieur d'événements par rapport à la warfarine. Le dabigatran réduisait respectivement de 74 % et de 69 % le risque relatif d'AVC hémorragiques avec les dosages de 150 et 110 mg deux fois par jour, comparativement à la warfarine. On notait également une diminution de la mortalité vasculaire avec le dabigatran 150 mg deux fois par jour (réduction du risque relatif de 15 %, p = 0,04). En ce qui concerne la tolérance, le dabigatran 110 mg réduisait de 20 % le risque hémorragique par rapport à la warfarine sur l'ensemble des saignements majeurs. Pour les saignements majeurs menaçant le pronostic vital, la différence est de 33 % en faveur du dabigatran 110 mg ; elle est de 20 % pour le dabigatran 150 mg. Les saignements gastro-intestinaux étaient plus fréquents avec le dabigatran.

**>>>** Les résultats à long terme de l'étude RELY-ABLE ont montré que les bienfaits du traitement par dabigatran se maintenaient sur plus de 4 ans [7]. Les 5 831 patients qui ont poursuivi le dabigatran pour une durée additionnelle de 2,3 ans après la fin de l'étude RE-LY semblent en bénéficier dans les mêmes proportions qu'au cours de la période initiale. Pour les deux doses, le risque

d'hémorragies intracérébrales restait très inférieur comparativement à la warfarine.

>>> Une méta-analyse ayant regroupé les 71 683 patients inclus dans les études menées avec les quatre AOD (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48) [2] a récemment été publiée. Celle-ci impressionne par le nombre important de patients inclus. On notera en ce qui concerne la tolérance: une diminution d'environ 50 % du risque d'hémorragie intracrânienne et une augmentation modérée du risque d'hémorragies gastro-intestinales.

Enfin, nous disposons de données rassurantes sur le dabigatran "dans la vraie vie" [4]. L'analyse portait sur près de 14 000 patients danois, souffrant d'une

FA non valvulaire et traités par AVK ou dabigatran après l'autorisation de ce dernier. En substance, les incidences des AVC et embolies systémiques et des saignements majeurs étaient similaires sous dabigatran (quelle que soit la dose) et sous AVK. S'agissant de la mortalité, des saignements intracrâniens, des embolies pulmonaires et des infarctus (IDM), l'avantage allait au dabigatran.

### Bibliographie

1. CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R *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;33:2719-2747.
2. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *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;383:955-962.
3. BLOOM BJ, FILION KB, ATALLAH R *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol*, 2014;113:1066-1074.
4. LARSEN TB, RASMUSSEN LH, SKJØTH F *et al.* Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real world" patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:2264-2273.
5. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Eng J Med*, 2009;361:1139-1151.
6. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Newly identified events in the RE-LY trial. *N Eng J Med*, 2010;363:1875.
7. CONNOLLY SJ, WALLENTIN L, EZEKOWITZ MD *et al.* The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*, 2013;128:237-243.

**+ riche + interactif + proche de vous**