

# Gestion du traitement anticoagulant dans la fibrillation atriale non valvulaire



**Pr Ag Yazid AOUDIA**  
Service de Cardiologie A1,  
CHU Mustapha Bacha, Alger

## Résumé

En raison du risque embolique de la Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV), l'anticoagulation orale chronique est recommandée pour la plupart des patients. Cependant, une telle thérapie est associée à un risque accru de saignement et les recommandations pour son utilisation doivent tenir compte à la fois du bénéfice et du risque.

De nombreuses stratégies anti-thrombotiques (anticoagulantes et antiplaquettaires) ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques. Ces essais et leurs méta-analyses ont démontré que chez les patients atteints de FANV à risque modéré à élevé d'événements thromboemboliques, l'anticoagulant réduit significativement l'incidence d'AVC clinique à un risque acceptable de saignement par rapport au placebo. Le rapport bénéfice /risque de l'anticoagulation orale chez les patients à faible risque n'a pas été bien étudié. Cependant, certains d'entre eux seront mis sous anticoagulants après avoir discuté avec eux des avantages et des risques de ce traitement.

## Abstract

As a result of embolic risk in Non Valvular AF (NVAf), chronic oral anticoagulation is recommended for most patients. However, such therapy is associated with an increased risk of bleeding and recommendations for its use must take both benefit and risk into account.

Many antithrombotic (anticoagulant and antiplatelet) strategies have been evaluated in clinical trials. These trials and their meta-analyses have demonstrated that among patients with NVAf at moderate to high risk of thromboembolic events, anticoagulant significantly reduces the incidence of clinical stroke at an acceptable risk of bleeding compared to placebo. There is a lack of evidence in patients at low risk, leading to anticoagulate some patients after discussing the benefits and risks with them.

### >>> Mots-clés :

Atrial fibrillation, stroke, CHADSVASC score, chronic oral anticoagulation

## Introduction :

**L**e traitement anti-thrombotique par anti-vitamines K (AVK) ou par anticoagulants oraux directs a démontré son efficacité dans la réduction des complications thromboemboliques en particulier l'AVC chez les patients présentant une FA non valvulaire (FANV) et par conséquent améliore la survie de ces patients. Toutes les études ont montré la supériorité des anticoagulants sur l'aspirine dans la prévention des AVC quel que soit le niveau de risque. Dès lors, tous les patients ayant une FANV doivent bénéficier de ce traitement exceptés ceux avec un faible niveau de risque, celui-ci étant évalué par le score dit CHADS<sub>2</sub>Vasc. Malgré ces évidences, la sous-utilisation et l'arrêt prématuré des anticoagulants restent assez souvent rencontrés dans la pratique.

Le risque de saignement sous traitement anticoagulant n'est pas nul et doit être évalué avant sa mise en route et une surveillance régulière de l'INR (International Normalized Ratio) pour les AVK s'impose. Cependant, le risque considérable d'AVC sans traitement anticoagulant est largement supérieur au risque hémorragique sous anticoagulants, quel que soit le profil du patient.

## Le risque hémorragique du traitement antithrombotique :

Le problème de la sécurité avec l'utilisation des anticoagulants oraux est le risque de saignement majeur, défini comme étant une hémorragie qui nécessite une hospitalisation, une transfusion, ou la chirurgie, ou implique un site anatomique sensible. L'hémorragie intracrânienne est la complication hémorragique la plus grave.

Une anticoagulation prononcée (définie comme un INR supra-thérapeutique), les antécédents d'AVC, et l'âge avancé du patient sont les facteurs prédictifs les plus importants de saignement majeur. Dans une tentative pour estimer la probabilité de saignement majeur chez les patients sous AVK, un certain nombre de scores de risque ont été développés.

Le plus simple et recommandé par l'ESC est le score HAS-BLED. Ce score évalue le risque hémorragique en fonction de facteurs de risque suivants :

H = HTA = → 1

A = insuffisance rénale et/ou hépatique (1 point pour chacune) = → 1 ou 2

S = stroke (AVC) = → 1

B = Bleeding (saignement) = → 1

L = Labile INR = → 1

E = Elderly (âge > 65 ans) = → 1

D = Drogues ou alcool (1 point pour chaque) = → 1 ou 2

**Trois niveaux de risque sont définis :**

Risque faible si score ≤ 1

Risque modéré si score = 2

Risque élevé si score ≥ 3

La question du risque accru d'hémorragie majeure est particulièrement pertinente pour les personnes âgées chez qui des combinaisons variables de la fragilité, la faible mobilité, une mauvaise observance, l'utilisation concomitante de médicaments qui peuvent entraîner des interactions médicamenteuses, et les chutes sont fréquentes. Le risque d'hémorragie intracrânienne est élevé avec un INR supérieur à 5.

Beaucoup de patients sous anticoagulant peuvent nécessiter également des antiagrégants plaquettaires pour une autre indication (pose de stent intracoronaire). Ce qui majore le risque de saignements.

Enfin, les taux de saignements majeurs chez les patients sous les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, edoxaban et apixaban) sont semblables voire moindre que le taux chez les patients prenant de la warfarine (AVK).

## Le traitement antithrombotique :

L'embolisation des thrombi atriaux peut se produire avec n'importe quelle forme de FA (paroxystique, persistante ou permanente). L'AVC ischémique en est la manifestation clinique la plus fréquente. Elle peut survenir à n'importe quel moment durant l'évolution de la FA.

En conséquence, un traitement au long cours par des anticoagulants (AVK, inhibiteur direct de la thrombine,

ou inhibiteur de facteur Xa), est prescrit pour la plupart de ces patients. Comme le traitement antithrombotique est associé à un risque accru de saignement, son utilisation doit prendre en compte à la fois les avantages et les risques.

Par contre, la preuve que l'aspirine est meilleure que le placebo est moins robuste. Les AVK sont environ trois fois plus efficaces que l'aspirine. Cependant, l'utilisation d'un AVK est rendue difficile par la nécessité d'une surveillance régulière par *International Normalized Ratio (INR)*.

Les anticoagulants oraux les plus récents tels que dabigatran, rivaroxaban, edoxaban et apixaban, qui ont une efficacité et une sécurité au moins comparable à celle de la warfarine dans des essais randomisés, ne nécessitent pas de surveillance avec les tests de laboratoire.

### 1. Les Antivitamines K

#### 1.1. Efficacité :

Les AVK ont été les premiers anticoagulants utilisés chez les patients atteints de FA, ils réduisent le risque d'AVC de deux tiers et la mortalité d'un quart par rapport au contrôle (aspirine ou placebo). Les AVK sont efficaces chez les hommes et les femmes et dans tous les groupes d'âge, y compris ceux âgés de plus de 75 ans.

#### 1.2. L'initiation du traitement anticoagulant :

Dans la plupart des cas, le risque d'AVC au cours des quelques jours habituellement nécessaires pour atteindre l'INR cible (2,5) est très faible. Ainsi, est-il raisonnable d'initier le traitement par AVK en ambulatoire sans couverture par une héparine.

Les patients atteints de FA non valvulaire compliquée d'un AVC aigu ont un risque relativement élevé de récurrence (environ 5% au cours des deux premières semaines). Bien que l'utilisation précoce de l'héparine réduit le taux de récurrences dans certains essais, mais cela a été contrebalancé par une augmentation de l'incidence d'hémorragie intracrânienne, en particulier chez les patients ayant présenté un AVC étendu. Par conséquent il n'y a pas de bénéfice certain pour l'héparinothérapie précoce.

#### 1.3. Surveillance de l'INR et cible thérapeutique :

Un INR cible entre 2,0 et 3,0 est recommandé pour les patients atteints de FANV qui reçoivent des AVK. Ceci est basé sur le risque accru d'AVC observé avec un INR en dessous de 2,0 (4 à 6 fois pour un INR à 1,3 par rapport à un INR à 2,0 ou plus) et le risque de saignements en cas d'INR élevés.

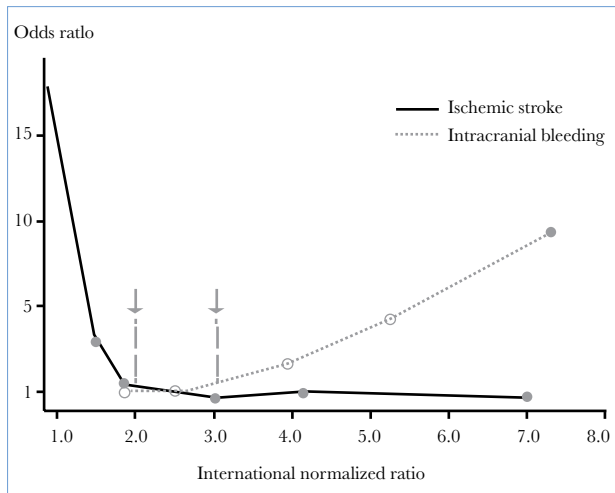


Figure 1: Odds ratios pour les AVC et les hémorragies intracrâniennes en fonction de la valeur de l'INR pour les patients en FA.

Après une stabilisation à la cible thérapeutique (entre 2 et 3), l'INR doit être contrôlé au moins une fois par mois et plus fréquemment s'il y a eu un changement de médication ou de régime, car ils peuvent modifier l'effet des AVK.

#### 1.4. La sous-utilisation et l'arrêt des AVK

Même lorsque le traitement aux AVK est correctement initié, il est fréquent qu'il soit interrompu, ou que l'INR cible ne soit pas atteint. Des taux d'abandon du traitement AVK allant de 26 et 34 % à un an ont été rapportés. Dans les essais AFFIRM et RACE, 70 à 80% des AVC ischémiques ont eu lieu, soit après l'arrêt de l'AVK, soit quand l'INR était en dessous des valeurs thérapeutiques.

### 2. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Les nouveaux anticoagulants ou anticoagulants oraux directs tels l'inhibiteur direct de la thrombine, dabigatran et les inhibiteurs de facteur Xa, l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, sont des alternatives appropriées aux AVK pour la prévention de l'AVC dans la FA. Leur utilisation en pratique clinique s'accroît rapidement. Tous les AOD ont un effet prévisible sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une surveillance biologique régulière.

Les AOD ont été largement étudiés sur l'efficacité (réduction des embolies cérébrales et périphériques) et la tolérance (saignements) comparativement aux AVK (warfarine). Dans les études RE-LY (dabigatran), ROC-

KET AF (rivaroxaban), ARISTOTLE (apixaban) et ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban), le risque d'AVC et d'embolie systémique a été significativement réduit par les AOD par rapport aux AVK, répondant ainsi à des critères de non-infériorité et de supériorité.

Par ailleurs, le taux de saignement majeur, le point principal de tolérance, était significativement plus faible avec les AOD, y compris une réduction significative du taux d'AVC hémorragique.

A noter une tendance vers un taux plus élevé de saignement avec le dabigatran 150 mg chez les patients âgés de plus de 75 ans.

En outre, Aristotle est la première étude à montrer une réduction significative du taux de décès toutes causes confondues par rapport à la warfarine (3,52 comparativement à 3,94% par an).

Dans une méta-analyse basée sur 42.411 patients recevant un AOD à dose maximale et 29.272 sous warfarine, les AOD ont significativement réduit les AVC et les embolies systémiques de 19% comparativement à la warfarine (RR 0.81 ; 95% IC 0.73–0.91; P=0.0001). La mortalité était de 10% inférieure chez les patients randomisés au traitement par AOD (RR 0,90 ; IC à 95% : 0,85 - 0,95 ; P= 0,0003) et l'hémorragie intracrânienne a été divisée par deux. Tandis que les saignements gastro-intestinaux étaient plus fréquents avec les AOD (RR 1,25 ; IC 95% 1,01 à 1,55, P = 0,04). La réduction de l'AVC avec les AOD était cohérente dans tous les sous-groupes évalués, alors que l'on a suggéré une plus grande réduction relative des saignements avec les AOD dans les centres avec un mauvais contrôle de l'INR.

Les AOD présentent certains avantages par rapport aux AVK qui sont essentiellement l'absence d'une surveillance régulière de l'INR, la moindre sensibilité aux interactions alimentaires et aux médicaments. Les inconvénients comprennent la prise biquotidienne pour certains, un coût prohibitif, et la nécessité éventuelle d'ajustement de la dose chez les patients en insuffisance rénale légère à modérée.

### 3. Les plaquettaires comme alternative aux anticoagulants oraux ?

Les anticoagulants sont plus efficaces dans la prévention des AVC, des embolies systémiques et de la mort vasculaire que le traitement antiplaquettaire simple ou double avec l'aspirine et le clopidogrel (risque annuel de 5,6% pour l'aspirine et le clopidogrel vs 3,9% avec les AVK).

La thérapie antiplaquettaire augmente le risque de sai-

gnement, en particulier l'association aspirine et clopidogrel (2,0% contre 1,3% avec monothérapie antiplaquettaire,  $P=0,001$ ), avec des taux de saignement similaires à ceux des anticoagulants. Ainsi, les antiagrégants plaquettaires ne peuvent pas être considérés comme une alternative pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA.

Enfin, un patient qui ne serait pas un candidat à l'anticoagulation orale en raison du risque hémorragique n'est pas non plus un candidat pour un traitement par les antiagrégants plaquettaires.

## Bibliographie :

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-1046.
2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.
3. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449
5. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2441
6. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118:2029-36
7. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:2066.
8. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006; 152:967.
9. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Bleeding risk during oral anticoagula-

tion in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:999

10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.

## Contrôlez vos connaissances !

**1. Une patiente de 67 ans, hypertendue et diabétique est suivie pour une FANV paroxystique. Quel traitement vous semble le mieux indiqué pour prévenir une complication thromboembolique ?**

- a. Aspirine 100 mg/j
  - b. Association aspirine et clopidogrel car la patiente est haut risque cardio-vasculaire
  - c. Un anticoagulant oral
- Aucun traitement n'est nécessaire car la FA est paroxystique

**2. L'INR cible dans la surveillance du traitement AVK dans la FANV est entre :**

- a. 1,5 et 2
- b. 2 et 3
- c. 2 et 4
- d. 3 et 4

**3. L'aspirine peut être une alternative aux anticoagulants chez les patients de plus de 75 ans**

- Vrai
- Faux

Réponses au quizz sur  
[www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net)

## Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue : [www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net) un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule (s) les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie.

Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante :

[redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)