



Anticoagulants oraux directs, fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux

Oral direct anticoagulants, atrial fibrillation and stroke

Unité neurovasculaire, service de neurologie, hôpital neurologique de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

L. Derex
L. Mechtouff

RÉSUMÉ

Les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent une avancée thérapeutique significative, notamment comme alternative au traitement anti-vitamine K (AVK) dans la prévention des embolies cérébrales et systémiques liées à la fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Les AOD inhibent de façon directe et spécifique les facteurs de la coagulation activés : soit la thrombine activée en ce qui concerne le dabigatran etexilate (anti IIa), soit le facteur X activé en ce qui concerne le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban (anti Xa). Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique de leur effet anticoagulant. Ils sont rapidement absorbés, présentent une demi-vie de l'ordre de douze heures et voient leur pharmacocinétique principalement affectée par la fonction rénale. Les essais thérapeutiques randomisés ont montré que les AOD étaient non inférieurs (dabigatran faible dose, rivaroxaban, edoxaban) ou supérieurs (dabigatran forte dose, apixaban) à la warfarine (AVK) en termes de réduction du risque d'AVC ou d'embolies systémiques chez des patients présentant une FANV. La méta-analyse des essais cliniques randomisés de phase III (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48) a montré une réduction importante du risque d'hémorragie intracrânienne avec les AOD comparés aux AVK chez les patients porteurs de FANV, tandis que le risque d'hémorragie majeure apparaît légèrement inférieur. Le profil de sécurité des AOD apparaît favorable, en dépit d'une augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale. Il n'existe pas d'antidote spécifique des AOD actuellement disponible mais plusieurs sont en phase de développement.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Direct oral factor IIa inhibitor (dabigatran) and direct oral factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) have emerged as an alternative for vitamin K antagonists to prevent stroke or systemic embolism in patients with non valvular atrial fibrillation. In randomized studies (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48 trials), these agents were at least as efficacious as warfarin and were associated with lower rates of intracranial bleeding. These drugs can be given in fixed doses without need for routine laboratory monitoring, have shorter plasma half-life and fewer drug-drug and food-drug interactions than vitamin K antagonists. Their safety profile is favorable with fewer side effects than warfarin. The single exception is an increased rate of gastro-intestinal bleeding as compared to warfarin. No specific antidotes for dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban are currently available. Research is ongoing to develop specific reversal strategies in urgent clinical situations.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La fibrillation atriale (FA) est caractérisée par une activité atriale anarchique conduisant à une perte d'activité mécanique de l'oreille. Sa prévalence

est de 1 à 2 % dans la population générale et augmente avec l'âge, atteignant près de 9 % chez les patients âgés de plus de 80 ans.

Mots clés

Accidents vasculaires cérébraux
Fibrillation atriale
Anticoagulants oraux directs

Keywords

Stroke
Atrial fibrillation
Oral direct anticoagulants

Auteur correspondant :

L. Derex,
Unité neurovasculaire,
service de neurologie,
hôpital neurologique de
Lyon, 59, boulevard Pinel,
69677 Bron cedex, France.
Adresse e-mail :
laurent.derex@chu-lyon.fr
(L. Derex)

Tableau I. Score CHA₂DS₂-Vasc.

C	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche)	1
H	Hypertension (hypertension artérielle)	1
A	Age \geq 75 years (âge \geq 75 ans)	2
A	Age 65–74 years (âge compris entre 65 et 74 ans)	1
D	Diabetes (diabète)	1
S	Stroke (antécédent d'AIT, d'AVC ou d'embolie systémique)	2
S	Sex category—female (femmes)	1
Vasc	Vascular disease (maladie vasculaire : antécédent d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique, plaque aortique)	1

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral.

La FA, qu'elle soit paroxystique ou non, peut se compliquer d'infarctus cérébraux. Le risque absolu d'infarctus cérébral est en moyenne de 5 %/an [1]. Ce risque varie en fonction de la présence ou non de facteurs de risque tels que l'âge élevé, le sexe féminin, l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'infarctus cérébral et les antécédents de maladie vasculaire. Plusieurs modèles de stratification du risque ont été élaborés pour appréhender le risque d'infarctus cérébral chez un patient donné et guider la décision thérapeutique. Le score CHADS₂ a été longtemps utilisé, notamment dans les essais thérapeutiques [2]. Il se calcule en assignant 1 point à la présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète, d'un âge supérieur à 75 ans ou d'une insuffisance cardiaque et 2 points à un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral. Il a été supplanté récemment par le score CHA₂DS₂-VAsc détaillé dans le [Tableau I](#) [3]. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, un traitement anticoagulant peut être envisagé pour un score CHA₂DS₂-VAsc égal à 1 et est recommandé pour un score CHA₂DS₂-VAsc \geq 2 [3]. Ainsi, un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral relève donc toujours,

à lui seul, théoriquement d'une indication d'anticoagulation. Il est à noter cependant que le diagnostic de FA paroxystique devant un infarctus cérébral semblant cryptogénique est parfois difficile et nécessite un monitoring cardiaque à la phase aiguë et des enregistrements Holter ECG prolongés, répétés si besoin. Parallèlement, le risque hémorragique peut être évalué par le score HAS-BLED (*hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly* [$>$ 65], *drugs/alcohol concomitantly*) détaillé dans le [Tableau II](#) [3,4]. Un score HAS-BLED \geq 3 est prédictif d'un risque hémorragique élevé.

Avant 2009, le seul traitement anticoagulant oral disponible dans la FA était représenté par les anti-vitamines K (AVK). Les AVK ont largement montré leur bénéfice dans la réduction du risque d'infarctus cérébral en cas de FA avec une réduction du risque de 64 % [5]. Cependant, leur prescription s'accompagne d'un certain nombre de contraintes et de limites. Il existe notamment une variabilité de la posologie inter- et intra-individuelle, du fait d'interactions alimentaires, médicamenteuses... alors que la zone thérapeutique est étroite (INR entre 2 et 3). Il en résulte la nécessité de contrôler régulièrement l'INR et d'ajuster la posologie en fonction de ses résultats. En pratique clinique, l'INR n'est dans la zone thérapeutique qu'environ les 2/3 du temps [6]. Un INR infra-thérapeutique expose le patient au risque embolique alors qu'un INR supra-thérapeutique l'expose davantage au risque hémorragique. Environ 10 % des hématomes cérébraux surviennent chez des patients traités par AVK et 4000 décès/an sont imputables aux AVK [7,8]. Ces limites ont probablement conduit à la sous-utilisation des AVK.

Plus récemment, quatre anticoagulants oraux directs (AOD) sont apparus comme une alternative à la warfarine pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'embolie systémique chez des patients en FA non valvulaire. Il s'agit soit d'inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran, Pradaxa[®]), soit d'inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, Xarelto[®] ; apixaban, Eliquis[®] ; edoxaban). Ils ont tous été évalués en comparaison à un AVK, la warfarine, molécule de référence dans la prévention du risque d'AVC ou d'embolies systémiques chez des patients présentant une FA non valvulaire et ont, à l'heure actuelle, tous obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la FA non valvulaire, excepté l'edoxaban pour lequel les résultats n'ont été publiés que récemment. Ils présentent l'avantage d'être simples d'utilisation (dose fixe, pas de surveillance biologique, pas d'interactions alimentaires, moins d'interactions médicamenteuses).

Tableau II. Score HAS-BLED.

H	Hypertension (hypertension artérielle)	1
A	Abnormal renal and liver function	1
S	Stroke (AVC)	1
B	Bleeding (saignement)	1
L	Labile INR	1
E	Elderly (âge > 65 ans)	1
D	Drugs or alcohol (médicament ou alcool)	1

Hypertension artérielle : PA systolique $>$ 160 mmHg ; anomalie de la fonction rénale : créatininémie \geq 200 μ mol/l ou dialyse ou transplantation rénale ; anomalie de la fonction hépatique : maladie chronique hépatique (ex : cirrhose hépatique) ou anomalies significatives du bilan hépatique (ex : bilirubine $>$ 2 \times la normale...) ; saignement : prédisposition à une hémorragie ou antécédent d'hémorragie ; médicaments : médicaments associés tels que les antiagrégants plaquetaires ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087194>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087194>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)