

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 02 juillet 2015  
Par M.VERMEULEN Antoine**

---

**L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux  
dans la fibrillation auriculaire : vont-ils  
supplanter les AVK?**

---

**Membres du jury :**

**Président : Madame Le Professeur Annabelle DUPONT**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques LILLE  
UNIVERSITE LILLE 2

**Assesseur : Monsieur Le Professeur Patrick DURIEZ**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques LILLE  
UNIVERSITE LILLE 2

**Membre extérieur : Docteur Joseph TERRASI**  
Cardiologue



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

Je remercie le Professeur Patrick Duriez, directeur de thèse, pour m'avoir prodigué les conseils avisés à l'élaboration de ce travail et pour sa disponibilité pour les entretiens que nous avons eus.

Je remercie le Professeur Annabelle Dupont, présidente de jury et qui a accepté de suite cette présidence. J'ai apprécié également l'attention particulière apportée pour l'évaluation d'une partie de la thèse.

Je remercie le Docteur Joseph Terrasi de m'avoir encadré dans ce projet, de m'avoir transmis sa motivation personnelle et de m'avoir ouvert les portes du centre Cardiopale.

Une grande pensée pour mes parents qui m'ont permis de présenter cette thèse aussi rapidement et qui m'ont soutenu dans les moments moins évidents. Merci également à mes deux sœurs ainsi qu'à Romain et Cédric. Gros bisous à ma nièce et future filleule Margaux.

Je remercie le personnel des pharmacies Lebecque et Bouchez pour me permettre d'exercer dans de bonnes conditions ce pour quoi j'ai été formé. Sans oublier ceux qui m'ont aidé à en arriver là : le personnel des pharmacies Cousin et Cheval, Thierry et Hélène.

Merci à mes amis du club cyclotouriste de Marck pour me permettre de passer un bon moment d'amitié, de sportivité et de liberté tous les dimanches matin. Encore de nombreuses années de dictature j'espère.

Enfin, merci à vous tous les amis pour avoir rendu les années de fac si mémorables et inoubliables : la rencontre dans l'amphi, la soirée barbecue, le WE de bienvenue, le faluchage, les années de répétition de revue, les révisions de l'internat, les voyages à l'île Maurice, dans le Sud, au ski et surtout les nombreuses soirées étudiantes et anniversaires. Merci à tous pour ces moments exceptionnels qui en appellent d'autres.

# I. Table des matières

I.	Table des matières.....	8
II.	Introduction .....	10
III.	La fibrillation auriculaire .....	11
A.	Généralités .....	11
1.	Aspect épidémiologique.....	11
2.	Rappel sur l'anatomie cardiaque .....	14
3.	La physiologie cardiaque .....	16
B.	Aspect physio-clinico-biologique de la FA .....	20
1.	Physiopathologie de la FA .....	20
2.	Définition clinico-biologique .....	23
3.	Étiologies et classification des FA.....	27
C.	Traitement .....	31
1.	Les différents scores.....	31
2.	Les différents aspects thérapeutiques .....	35
3.	Le traitement prophylactique .....	40
IV.	Les différents anticoagulants oraux utilisés dans la FA .....	42
A.	L'hémostase .....	42
1.	La formation du clou plaquettaire ou hémostase primaire .....	42
2.	La coagulation sanguine.....	43
3.	La fibrinolyse.....	48
4.	Les différents tests d'hémostase .....	50
B.	Les molécules.....	52
1.	Pharmacologie des AVK.....	52
2.	Pharmacologie des nouveaux anticoagulants oraux (NACO).....	55
3.	Modalités de prescription et suivi thérapeutique .....	61
C.	Les différents essais cliniques des NACO dans la FA.....	67
1.	RELY .....	67
2.	ROCKET-AF .....	72
3.	ARISTOTLE.....	76
4.	Comparaisons indirectes .....	79
V.	Cas pratiques.....	82
A.	Les données actuelles .....	82
1.	Relais.....	82
2.	Prise en charge des saignements sous AVK.....	83
3.	Conduite à tenir lors de situations critiques sous AVK.....	88
B.	Prise en charge des saignements sous NACO.....	90

1.	Etat des lieux .....	90
2.	Conduite à tenir lors de situations critiques sous NACO .....	91
3.	Zoom sur l'andexanet : agent spécifique .....	95
C.	Étude personnelle.....	98
1.	Les modalités.....	98
2.	Les résultats .....	99
3.	Les conclusions .....	101
VI.	Conclusion .....	105
VII.	Bibliographie .....	106
VIII.	Annexes.....	109
IX.	Table des figures .....	118
X.	Table des tableaux.....	119

## II. Introduction

La Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire est une des pathologies en recrudescence depuis une vingtaine d'années en raison du vieillissement de la population.

Aujourd'hui, la physiopathologie de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire est connue. Le diagnostic peut être formellement établi grâce à l'électrocardiogramme. Le traitement est pharmacologique et/ou chirurgical.

Les enjeux résultent dans un diagnostic de plus en plus précoce, des scores de plus en plus affinés pour évaluer les risques hémorragiques et thrombotiques et des techniques chirurgicales de plus en plus pointues.

Mais ce qui révolutionne actuellement le traitement de cette pathologie est l'émergence sur le marché de nouvelles molécules anticoagulantes pour prévenir les différents accidents vasculaires thrombotiques, en premier lieu desquels les Accidents Vasculaires Cérébraux.

Dans cette étude, nous aborderons, dans un premier temps, les caractéristiques de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (aspect, diagnostic, traitement). Puis, nous étudierons ces nouvelles molécules anticoagulantes orales ainsi que leurs avantages et inconvénients dans la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire par rapport aux Anti-Vitamines K, molécules de référence. Enfin, nous évaluerons si, dans les situations pratiques quotidiennes, ces nouveaux anticoagulants oraux représentent une réelle avancée dans la prise en charge de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire, grâce notamment, à une étude menée dans un centre de cardiologie de la Côte d'Opale.

### III. La fibrillation auriculaire

#### A. Généralités

##### 1. Aspect épidémiologique

###### a) *Historique*



Les premiers écrits par un médecin chinois (Huang Ti Nei Ching Su Wen) évoquant une fibrillation auriculaire (FA) datent d'il y a environ 4000 ans alors qu'en Occident, les premières évocations datent de 1628 par l'anglais William Harvey, spécialiste de la circulation sanguine. (1)

La fibrillation auriculaire a été décrite, d'un point de vue physiopathologique, pour la première fois chez l'homme en 1906, à la suite de l'observation d'un syndrome analogue chez l'animal, sans l'utilisation de l'électrocardiogramme (ECG) inventé peu après par Willem Einthoven. (2)

Il y a une trentaine d'années, la FA était mise en évidence principalement chez des patients présentant des polyvalvulopathies rhumatismales; le risque thromboembolique était alors souvent minimisé.

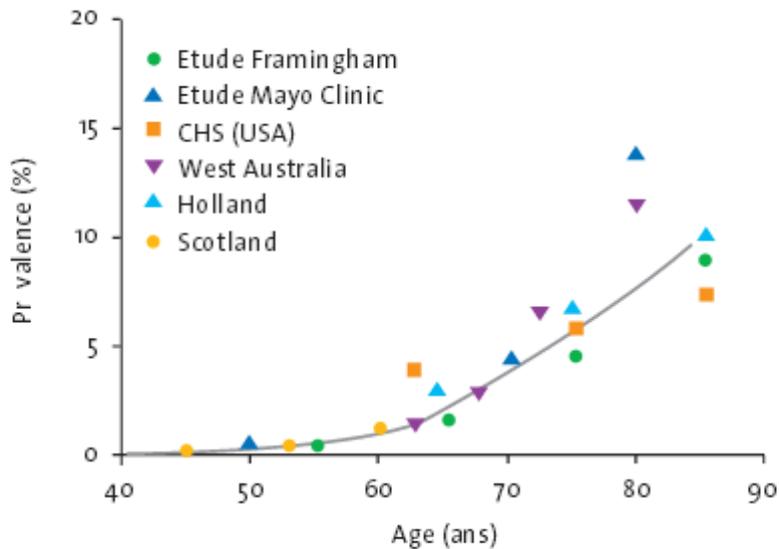
En 1997, Eugène Braunwald, cardiologue, prophétisait l'émergence de 2 nouvelles épidémies : l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire, responsables l'une et l'autre d'une croissance exponentielle de la morbi-mortalité cardiovasculaire. (3)

###### b) *Perspective actuelle*

De nos jours, la situation est différente car la FA est mieux connue et plus facilement identifiable.

Elle est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. L'enjeu thérapeutique, outre le contrôle des accès de fibrillation, est la gestion de la comorbidité associée.

Avec une incidence et une gravité qui augmentent parallèlement au vieillissement de la population et de lourds enjeux économiques, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi de la fibrillation auriculaire sont à l'évidence des défis majeurs de la médecine cardiovasculaire du XXIème siècle.



**Figure 1 : Augmentation de la prévalence de la fibrillation atriale en fonction de l'âge dans les grandes cohortes internationales (USA, Australie, Europe)**

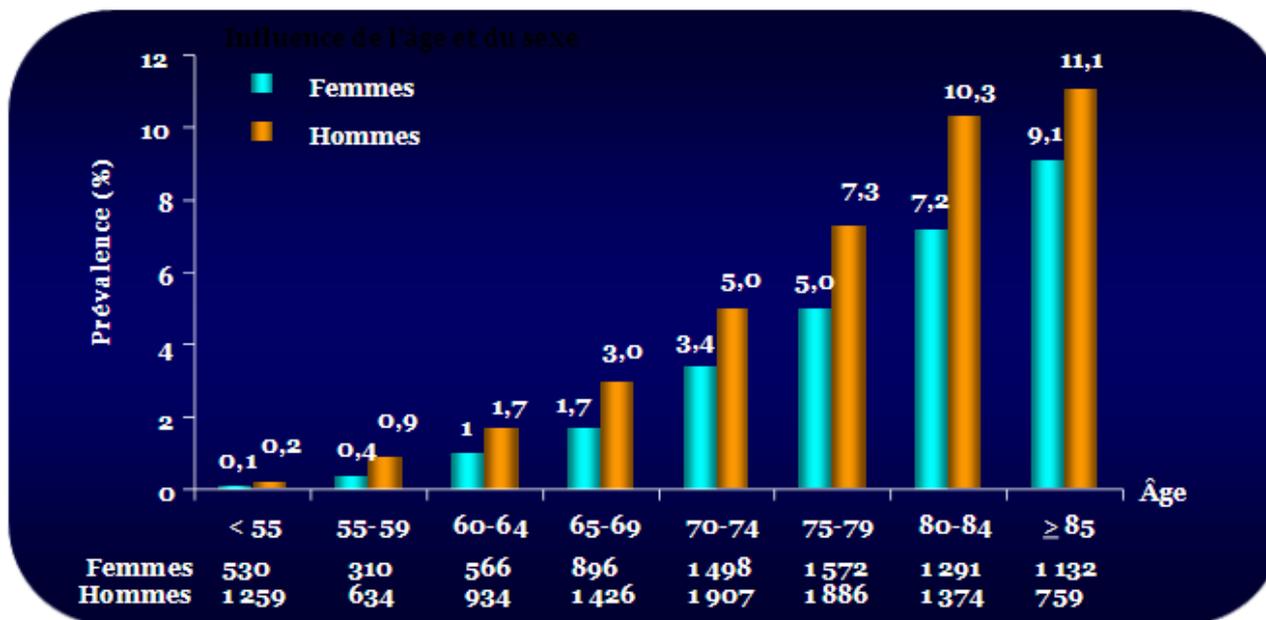
### **c) L'épidémiologie de la FA en quelques chiffres**

Plusieurs études montrent que la FA est un enjeu de santé publique : l'étude Mayo Clinic, l'étude CHS, l'étude West Australia, l'étude Holland, l'étude Scotland et principalement l'étude Framingham (Figure 1). Dans cette dernière étude initiée en 1968 et conclue le 31 décembre 2007, on dénombre 4764 participants, 55% de femmes et un âge compris entre 45 et 95 ans. (4)

La prévalence de la FA est estimée entre 1,5 et 2% de la population adulte. Appliqué à la population française, il y aurait entre 600 000 et 1 million de personnes atteintes de FA. La prévalence augmente avec l'âge. Inférieure à 1% chez les moins de 60 ans, elle dépasse 10% au-delà de 80 ans. On estime même que le nombre de patients présentant une FA doublerait d'ici à 2050. (5)

La FA est une pathologie du sujet âgé : 70% des patients ont entre 65 et 85 ans et son incidence tend à s'accroître. Sa gravité vient de ses complications et des comorbidités chez ces patients.

Il existe un sex ratio : la FA est 1,5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme mais cette prépondérance masculine s'atténue avec l'âge (Figure 2).



**Figure 2 : Prévalence de la fibrillation atriale**

Enfin, la mortalité est liée à un événement cardiovasculaire dans 2/3 des cas.

#### **d) L'épidémiologie des complications relatives à la FA**

La FA peut être responsable de symptômes gênants et de complications graves, hémodynamiques et thromboemboliques, au premier rang desquels on trouve les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). Sur les 140 000 AVC/an en France, 26 000 sont attribuables à la FA soit environ 1 nouvel AVC toutes les 20 minutes.

Les AVC, dont le risque est multiplié par 5 en présence de FA, présentent un taux de mortalité important; par exemple en France, sur 140000 AVC/an, 30000 sont mortels soit 21% environ. C'est pourquoi a été mis en place un plan national AVC 2010-2014.

La combinaison des effets de l'insuffisance cardiaque et des AVC expliquent l'augmentation de la mortalité des patients en FA.

Sans oublier un taux de morbidité (correspondant aux séquelles handicapantes) non négligeable: l'AVC étant la 1ère cause de handicap acquis et la 2ème cause de démence. 1/5 des AVC est secondaire à une FA.

Il semble y avoir une différence entre homme et femme : le risque d'AVC et le retentissement sur la qualité de vie sont plus importants chez la femme. (6)

Outre ces AVC, la FA peut être responsable :

- d'une insuffisance cardiaque
- de la maladie rythmique de l'oreillette appelée « maladie du sinus » (épisodes alternatifs de bradycardie et de fibrillation)

- de complications iatrogènes
- d'une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale

### **e) Facteurs génétiques**

Bien que les formes familiales soient exceptionnelles, une mutation sur le chromosome 10q a été rapportée dans une famille espagnole, à proximité des gènes codant pour les récepteurs alpha et beta-adrénergiques; mutation qui porte sur les canaux ioniques cardiaques.

Mais depuis peu, d'autres mutations ont été identifiées sur 4 principaux gènes de susceptibilité :

- mutation sur le gène codant pour le peptide natriurétique auriculaire (ANP)
- mutation sur le gène SCN5A
- mutation sur le gène KCNH2
- mutation sur le locus du chromosome 4q25

Selon l'étude Framingham : « Le risque de survenue de la FA est proportionnel au nombre de membres atteints au sein de la famille (+24%/membre au sein de la famille,  $p=0,01$ ) avec une relation inversement proportionnelle à l'âge initial de survenue chez le plus jeune membre atteint. » (4)

## **2. Rappel sur l'anatomie cardiaque**

Pour comprendre la physiopathologie de la fibrillation auriculaire, il faut tout d'abord comprendre la physiologie cardiaque. (7)

### **a) Les principales cavités cardiaques**

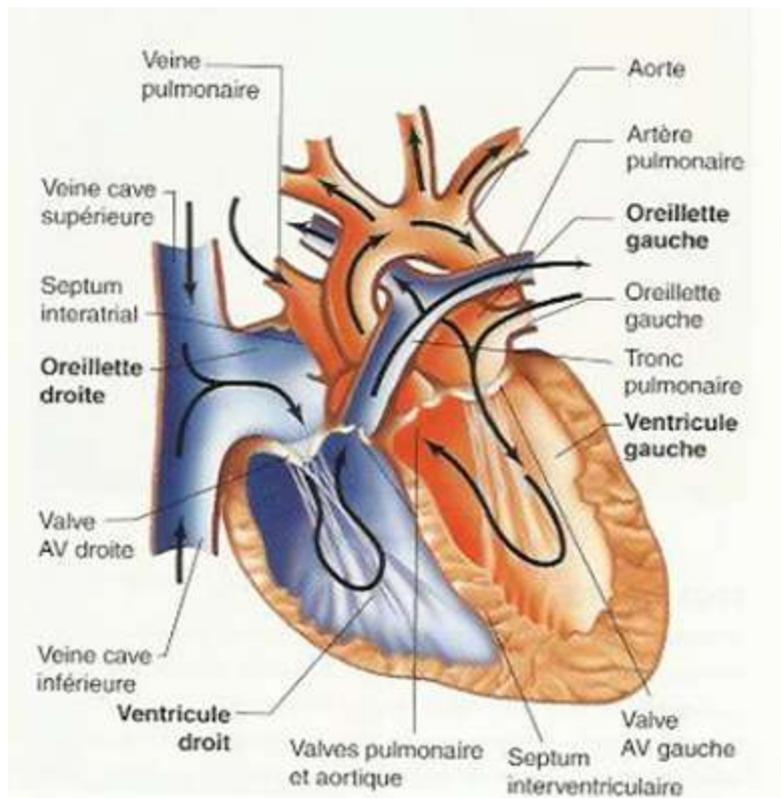
Le cœur renferme quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules (Figure 3). Il est divisé longitudinalement par un septum. Les oreillettes sont les cavités supérieures et servent surtout de cavités d'entrée. Elles contribuent peu à l'action de pompage du cœur. Le sang arrivant des veines entre à faible pression dans les oreillettes et continue son chemin vers les ventricules, correspondant aux cavités inférieures. Ils servent de cavités de sortie et constituent les pompes proprement dites du cœur. En se contractant, ils projettent le sang hors du cœur, dans des vaisseaux.

### **b) Le cœur : un circuit fermé**

Côté droit du cœur, ce dernier reçoit les veines du corps par l'intermédiaire des veines caves supérieures et inférieures où le sang est appauvri en oxygène (O<sub>2</sub>). Direction les poumons, via les artères pulmonaires droites et gauches, où le sang va se débarrasser du gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) et s'enrichir en O<sub>2</sub>. Le sang riche en O<sub>2</sub> quitte les poumons et retourne vers le côté gauche du cœur grâce aux quatre veines pulmonaires.

Il traverse ensuite l'oreillette gauche puis le ventricule gauche pour ensuite être expulsé vers l'aorte. Ainsi, ce sang enrichi va permettre d'irriguer et d'oxygéner les tissus

de l'ensemble de l'organisme. Puis ce sang va alors s'appauvrir en O<sub>2</sub> et rejoindre l'oreillette droite via les veines caves supérieures et inférieures : le système cardiovasculaire est un circuit fermé.



**Figure 3 : La structure interne du cœur**

### **c) Les différentes valves cardiaques**

Dans le cœur, quatre valves permettent au sang de circuler à sens unique d'une cavité à l'autre : ce sont les valves auriculoventriculaires (ou atrioventriculaires) qui sont situées à la jonction des oreillettes et ventricules. Elles empêchent ainsi le sang de refluer dans les oreillettes quand les ventricules se contractent.

- la valve auriculoventriculaire gauche ou valve mitrale est formée de 2 lames d'endocarde (endothélium mince d'un blanc brillant tapissant les cavités du cœur et permettant au sang de circuler aisément à travers le cœur)
- la valve auriculoventriculaire droite ou valve tricuspide est formée de 3 lames
- les valves de l'aorte
- les valves du tronc pulmonaire

Ces deux derniers types de valves constituant ce qu'on appelle les valves sigmoïdes.

### 3. La physiologie cardiaque

#### a) La révolution cardiaque

Une activité normale et régulière d'un cœur consiste en une succession de contractions (= systoles) et relâchements (= diastoles). Ceci correspond à la révolution cardiaque ou cycle cardiaque. (7) On y observe différentes phases :

- ✓ Remplissage des oreillettes passivement car la pression est basse dans les cavités cardiaques. Ceci ayant pour conséquence une élévation de la pression auriculaire :  $P_{\text{auriculaire}} > P_{\text{ventriculaire}}$
- ✓ Systole auriculaire et ouverture des valves mitrale et tricuspide
- ✓ Le sang s'écoule des oreillettes dans les ventricules très rapidement dans un premier temps puis cet écoulement se ralentit
- ✓ La pression ventriculaire augmente et devient supérieure à celle des oreillettes provoquant la fermeture des valves mitrale et tricuspide (ceci correspondant au premier bruit du cœur). La diastole prend fin à ce moment : le volume ventriculaire en fin de diastole ou volume télédiastolique est de 70 ml/m<sup>2</sup> de surface corporelle, soit environ 120 ml.
- ✓ Contraction isovolumétrique des ventricules provoquant une augmentation brusque de la pression ventriculaire. Cette pression devient supérieure à celle de l'aorte (>80 mmHg) et de l'artère pulmonaire (>10 mmHg) provoquant l'ouverture des valves sigmoïdes. Le sang est ainsi expulsé des ventricules, au moment où les pressions ventriculaires atteignent un maximum d'environ 120 mmHg (= pression systolique)
- ✓ La pression ventriculaire va diminuer et devenir inférieure à celle de l'artère pulmonaire et aortique provoquant la fermeture des valves sigmoïdes (ceci correspondant au second bruit du cœur)
- ✓ Relaxation isovolumétrique (= la pression intraventriculaire chute mais le volume ne varie pas) pendant laquelle les oreillettes se remplissent de nouveau passivement.

#### b) Définition physiologique : le débit cardiaque

Physiologiquement, l'activité cardiaque est définie par le débit cardiaque (DC) selon la formule  $DC = FC * VS$

où DC : quantité de sang expulsée de chaque ventricule en une minute

FC : fréquence cardiaque

VS : volume d'éjection systolique : quantité de sang expulsée d'un ventricule à chaque battement de cœur

En supposant que le cœur bat environ 75 fois/mminute, la durée de la révolution cardiaque est d'environ 0,8 seconde, soit 0,1 seconde pour la systole auriculaire, 0,3 seconde pour la systole ventriculaire et 0,4 seconde pour la diastole.

Contrairement aux muscles squelettiques qui ont besoin de la stimulation d'influx nerveux pour se contracter, le muscle cardiaque a la propriété de se contracter de façon spontanée et indépendante, même détaché de toutes ses connexions nerveuses. Son activité est régie par 2 systèmes de régulation.

***c) Premier système de régulation : les nerfs du Système Nerveux Autonome***

Les nerfs du système nerveux autonome (SNA) qui servent de freins et d'accélérateurs pour ralentir ou accélérer le rythme cardiaque. On y distingue :

- les neurofibres sympathiques qui stimulent avec plus de force le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire ainsi que le muscle cardiaque lui-même : effets inotropes (force de contraction cardiaque), chronotropes (fréquence cardiaque) et dromotropes (contractilité) positifs. Les facteurs stimulant ces neurofibres sympathiques étant multiples : stress, exercice physique, augmentation de la température corporelle, traumatisme physique ou émotionnel,...

- les neurofibres parasympathiques, par l'intermédiaire des nerfs vagues, qui vont ralentir et stabiliser la fréquence cardiaque

***d) Second système de régulation : le système de conduction du cœur***

Le système de conduction du cœur qui fait partie intégrante du tissu cardiaque et qui détermine le rythme cardiaque de base. Il provoque la dépolarisation du muscle cardiaque dans une seule direction, c'est-à-dire des oreillettes aux ventricules. De plus, il force le cœur à se contracter à une cadence d'environ 75 battements par minute. L'onde de dépolarisation ainsi générée va alors suivre un chemin bien tracé (Figure 4):

- ✓ Naissance au niveau du nœud sinusal (NS) situé dans l'oreillette droite, près de l'entrée de la veine cave supérieure; le nœud sinusal correspondant au centre rythmogène du cœur.
- ✓ Passage au niveau du nœud auriculoventriculaire (NAV) situé à la jonction des oreillettes et des ventricules
- ✓ Entrée dans le faisceau auriculoventriculaire ou faisceau de His
- ✓ Poursuite le long des branches droite et gauche de ce faisceau de His
- ✓ Cheminement à travers les myofibres de conduction cardiaque situées dans les parois des ventricules (correspondant aux fibres de Purkinje)

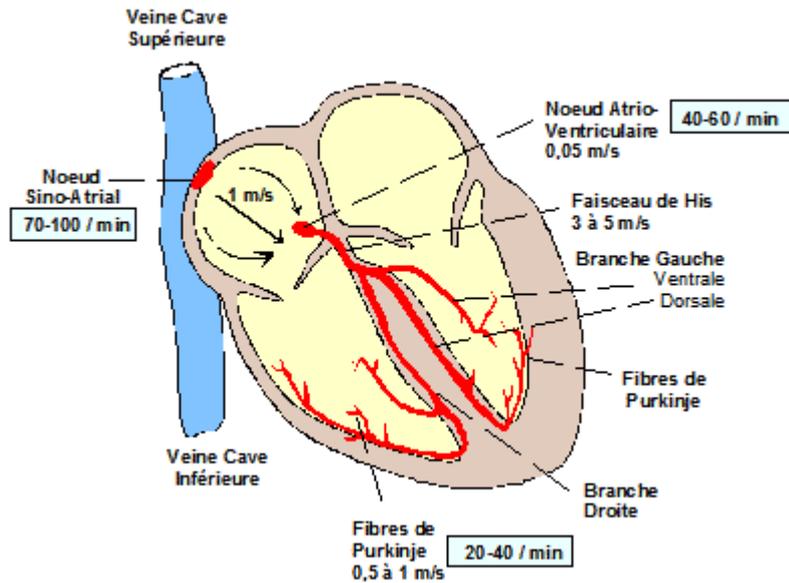


Figure 4: Système de conduction cardiaque

Enfin, d'autres facteurs peuvent influencer l'activité cardiaque :

- hormones : Adrénaline et thyroxine qui augmentent la fréquence cardiaque
- ions : Calcium  $Ca^{2+}$  (si hypocalcémie → effet inotrope négatif)  
Potassium  $K^+$  (si hypokaliémie → effet inotrope négatif)

#### e) L'examen de référence : l'ECG

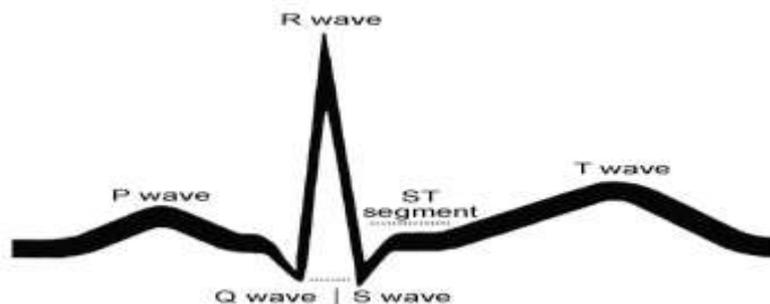


Figure 5 : Tracé d'un électrocardiogramme

Le cœur est traversé par des potentiels d'action, il produit alors un courant électrique détectable sur la surface corporelle grâce à un électrocardiographe. Le tracé obtenu correspond à l'électrocardiogramme (ECG)(Figure 5).

Sur un ECG classique, trois ondes :

- onde P, de faible amplitude ( $<0,3$  mV) et qui correspond à la dépolarisation des oreillettes. En fait, tout se passe au niveau du nœud sinusal où il y a formation et arrivée de l'impulsion dans les parties éloignées des oreillettes droite et gauche. Puis arrivée et conduction de l'impulsion via le NAV

correspondant à l'intervalle PQ, montrant des oreillettes totalement dépolarisées. S'ensuit l'activation du faisceau de His, de ses branches puis du réseau de Purkinje.

- Le complexe QRS qui correspond à la dépoliarisation des ventricules et où on observera dans un premier temps l'activation totale de la partie interne du myocarde puis, dans un second temps, celle de la partie externe du myocarde. Les ventricules vont alors totalement se dépoliariser et former l'espace ST.
- L'onde T qui reflète la repolarisation des ventricules (la repolarisation des oreillettes n'est pas visible car elle disparaît dans le complexe QRS)(Figure 6)

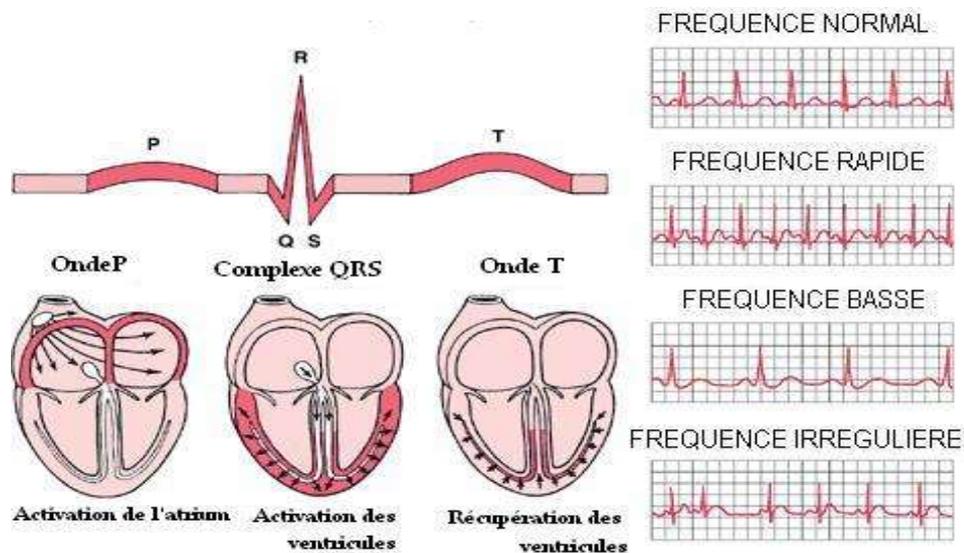


Figure 6 : Corrélation entre l'ECG et la polarisation cardiaque

## B. Aspect physio-clinico-biologique de la FA

### 1. Physiopathologie de la FA

#### a) Définition

La fibrillation auriculaire est définie par une activité électrique irrégulière, désordonnée, rapide des oreillettes (350 à 600 cycles/min) sans efficacité hémodynamique (Figure 7). Elle peut être permanente ou paroxystique. (8)

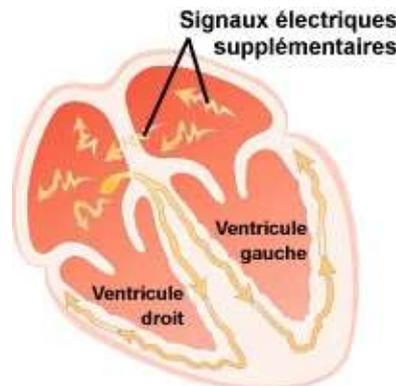


Figure 7 : Schéma d'une fibrillation auriculaire

#### b) Théories empiriques

Les phénomènes électriques impliqués dans le déclenchement et l'entretien de la FA sont complexes. Deux grandes théories voulaient s'opposer :

- celle de Lewis évoquant des mouvements circulaires: l'un naissant dans l'oreillette droite (OD), l'autre dans l'oreillette gauche (OG) ; mouvements qui seraient irréguliers expliquant l'arythmie complète
- celle de Prinzmetal évoquant des stimuli répétés issus de foyers ectopiques.

En fait, il semble que ces 2 phénomènes doivent être invoqués et on admet que l'installation de la FA est précédée d'une phase d'anarchie auriculaire pré-fibrillatoire et donc d'une étiologie multifocale précédant le mouvement circulaire. (9)

#### c) Initiation de la FA

Dans sa phase initiale, la FA peut survenir sur des oreillettes structurellement normales. Les travaux de Haissaguerre et de ses collaborateurs en 1994 ont démontré que la FA est souvent initiée par une activation électrique paroxystique autonome (extrasystoles) qui envahit l'oreillette gauche à partir des orifices d'une des quatre veines pulmonaires. (10)

Par la suite, d'autres foyers ectopiques ont été identifiés au niveau de la paroi postérieure de l'oreillette gauche, de l'oreillette droite, de la veine cave supérieure,...

La dilatation des oreillettes et le remplacement des cardiomyocytes par des zones de fibrose sont deux autres facteurs qui favorisent la survenue de fibrillation auriculaire. Avec le temps, la dysfonction mécanique des oreillettes résultant de la fibrillation auriculaire elle-même peut engendrer des modifications structurelles et de la fibrose des oreillettes. De ce fait, la FA tend à se chroniciser avec le temps. Cette fibrillation entraîne la disparition des systoles auriculaires, d'où la survenue de contractions irrégulières et dissociées des oreillettes à une cadence de 400 à 600/min.

#### **d) Entretien de la FA**

S'ensuit une dépolarisation anarchique, désynchronisée dans le temps et l'espace de groupes de cardiomyocytes auriculaires normalement excités et de groupes de cellules moins excitables dont la vitesse de conduction est déprimée ou en période réfractaire avec 2 conséquences :

- création de multiples circuits de réentrée macro et microscopiques dans l'oreillette, de trajet variable en fonction des conditions instantanées de conduction et d'excitabilité
- désynchronisation complète de l'activité des oreillettes.

D'un point de vue histologique, l'inhomogénéité des périodes réfractaires électriques peuvent s'expliquer par la juxtaposition de zones de fibrose et de fibres auriculaires normales. De plus, il a été démontré que les veines pulmonaires présentent une hétérogénéité des périodes réfractaires effectives qui pourraient favoriser la formation de réentrées.

L'hypertrophie des fibres auriculaires, la dilatation de l'oreillette droite jouent un rôle probable dans le développement d'une future FA, de même qu'un processus auto-immun ou inflammatoire (certaines études évoquaient une concentration basale de la CRP (Protéine C Réactive) pouvant prédire l'évolution vers une FA) (11).

Dans la FA, les ondes électriques de dépolarisation des oreillettes arrivent à des moments variables et aléatoires au NAV; et sur 3 ou 4 impulsions auriculaires, une seule parvient aux ventricules. Ceux-ci adoptent donc un rythme souvent rapide et très irrégulier (150-160 battements/min) lié à la période réfractaire et la vitesse de conduction nodales : tout ceci étant sous le contrôle du SNA avec les fibres sympathiques et parasympathiques contenus dans les ganglions des foyers ectopiques. La FA va alors entraîner elle-même un remodelage électrostructural du massif auriculaire :

- remodelage électrique : modification des canaux ioniques et de l'équilibre intracellulaire du calcium
- remodelage contractile : altération du calcium intracellulaire
- remodelage structurel : fibrose favorisant ainsi le maintien de l'arythmie : « La FA engendre la FA » (9).

De ce fait, on verra plus loin que le taux de succès de la cardioversion est plus élevé quand la FA est d'installation récente.

### **e) Autres facteurs de vulnérabilité auriculaire**

Les troubles de la conduction intra-auriculaire et les anomalies des périodes réfractaires sont les principaux facteurs de la vulnérabilité auriculaire. Celle-ci dépend également de la taille de l'oreillette gauche, de l'ischémie atriale, de l'étirement des fibres auriculaires et des effets du système nerveux autonome (SNA). La stimulation parasympathique accentue les troubles conductifs et diminue la durée des potentiels d'action; la stimulation sympathique déclenche des automatismes anormaux, à l'origine d'une désynchronisation de l'activité auriculaire.

### **f) Principales conséquences**

Cette arythmie va avoir des conséquences hémodynamiques (4) :

- Tachyarythmie ventriculaire, ce qui accroît la consommation d'oxygène par le myocarde (MVO<sub>2</sub>) et ce qui diminue le remplissage ventriculaire
- Raccourcissement de la diastole, à l'origine d'hypertension artérielle (observée très fréquemment), de cardiomyopathies hypertrophiques ou restrictives
- Sténose mitrale, favorisant une insuffisance cardiaque aiguë avec œdème pulmonaire (insuffisance cardiaque gauche) et/ou foie cardiaque (insuffisance cardiaque droite)
- Désynchronisation entre ventricule droit et ventricule gauche : ainsi, à la suite d'une diastole trop courte, la pression ventriculaire droite peut rester inférieure à la pression artérielle pulmonaire diastolique, ce qui empêche l'éjection ventriculaire droite.

Outre ces conséquences hémodynamiques, on observera aussi des conséquences thrombo-emboliques comme l'absence de contractions coordonnées auriculaires, une dysfonction endothéliale et un état d'hypercoagulation locale ou systémique. Tout ceci est à l'origine d'une stase auriculaire, le plus souvent à gauche. Dans environ  $\frac{3}{4}$  des cas, ces complications thrombo-emboliques sont cérébrales, essentiellement artérielles, qui sont particulièrement redoutées au cours des valvulopathies mitrales.

En effet, après 65 ans, les facteurs cliniques prédisposant au risque embolique sont principalement :

- les antécédents d'AVC
- l'hypertension artérielle
- l'âge > 65 ans
- les antécédents d'infarctus du myocarde
- le diabète
- l'insuffisance cardiaque récente
- l'hyperthyroïdie

- les facteurs échocardiographiques :
  - taille de l'oreillette gauche (> 50mm)
  - dysfonction systolique du ventricule gauche
  - l'existence d'un thrombus intra-auriculaire gauche

## 2. Définition clinico-biologique

### a) *Les signes cliniques*

Tout d'abord, il faut avoir à l'idée qu'il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de la FA. Il faut donc penser à la FA devant certains symptômes (9). On peut noter notamment:

- les manifestations fonctionnelles (surtout dans le cadre d'une FA paroxystique) : dyspnée paroxystique (64%), anxiété, asthénie (52%), palpitations (42%), malaise, oppression thoracique (23%). Il est à noter que ce sont des troubles communs à tous les troubles du rythme à cadence ventriculaire rapide. 15% des FA sont asymptomatiques (surtout quand la réponse ventriculaire est lente).
- les complications révélatrices de la FA : insuffisance ventriculaire gauche, douleur angineuse, embolies artérielles périphériques et cérébrales,...
- l'insuffisance cardiaque droite ou gauche pour une FA permanente chronique

**N.B.** : chez le patient âgé, une décompensation cardiaque aigüe est le mode de découverte le plus fréquent en urgence.

### b) *L'interrogatoire*

Il faut s'informer auprès du patient sur :

- les notions de crises de tachycardies
- les facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires
- les analyses biologiques :
  - notions de dysthyroïdies (nécessitant un dosage des T4L, T3L, de la TSHus)
  - évaluation de la fonction rénale : créatininémie, urémie, clairance à la créatinine
  - réalisation d'un ionogramme, hémogramme
  - mesure de la glycémie pour exclure un diabète
- les circonstances pouvant déclencher des accès de FA liées au système nerveux autonome :
  - par mécanisme vagal : post-prandial, nocturne, après un effort

- par mécanisme catécholergique (adrénergique) : lié à l'effort, au stress, à l'émotion
- par les habitudes alimentaires : repas copieux, consommation d'alcool, tabac, drogues illicites, excitants

### **c) L'importance de l'examen clinique**

A l'examen clinique, on peut noter :

- un pouls irrégulier, d'amplitude inégale
- une tension artérielle variable en raison de l'inégalité d'amplitude des pulsations
- à l'auscultation cardiaque :
  - des systoles irrégulières, inégales, inéquidistantes
  - une intensité des bruits variables, plus vifs après une diastole longue
  - des systoles « inutiles » correspondant à des pulsations cardiaques ne permettant pas une ouverture des sigmoïdes aortiques malgré un remplissage satisfaisant

D'un point de vue fonctionnel, il peut apparaître :

- soit des tachyarythmies avec palpitations, douleurs thoraciques, dyspnées d'effort, lipothymies (=impression d'évanouissement immédiat) ou syncopes (=perte de connaissance brutale, complète et brève)
- soit des bradyarythmies le plus souvent muettes
- des signes d'insuffisance cardiaque :
  - gauche : tachycardie, insuffisance mitrale, râles pulmonaires crépitant aux bases et remontant plus ou moins
  - droite : tachycardie, insuffisance tricuspide

### **d) L'ECG : l'examen de confirmation**

Mais l'examen clé qui permet de poser un diagnostic de certitude est l'électrocardiogramme (12). Lors d'une FA, la caractéristique principale est l'absence d'ondes P traduisant la disparition de toute activité auriculaire organisée. Ces ondes P sont remplacées par des ondes f dites de fibrillation et qui correspondent à une trémulation de la ligne de base :

- soit avec un tracé dit à petits grains
- soit avec un tracé dit à gros grains
- soit avec un tracé plat

- soit avec un aspect de fibrillo-flutter : association d'une FA et d'un aspect de flutter visible en V1

Mais aussi, lors d'une FA, on observe des complexes QRS inéquidistants et d'amplitude variable traduisant un trouble dans l'activité ventriculaire. Le diagnostic de FA repose également sur l'irrégularité de ces complexes QRS (Figure 8).

Dans les rares cas litigieux, on peut essayer de démasquer les oscillations irrégulières de la ligne de base (signant la FA) en injectant de l'adénosine triphosphate (ATP) qui va bloquer transitoirement le nœud auriculo-ventriculaire.

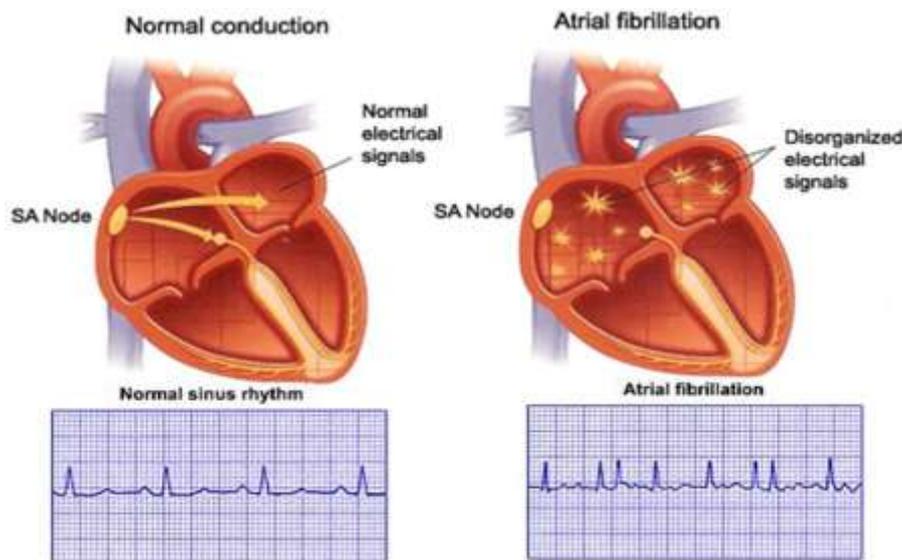


Figure 8 : Définition de la fibrillation auriculaire

### e) Les examens complémentaires

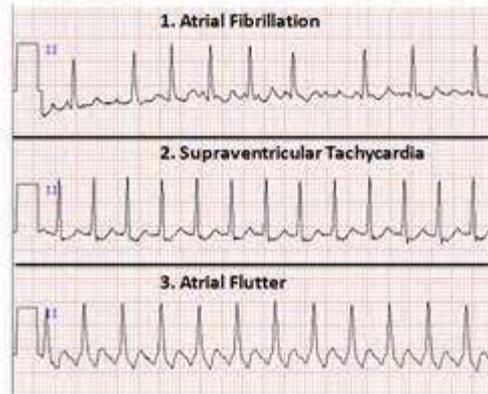
Pour affiner ce diagnostic, on peut effectuer :

- une radiographie thoracique pour évaluer la taille de l'oreillette gauche
- une échocardiographie doppler
- un holter-ECG (longue durée) associé à une exploration électrophysiologique (EEP) si suspicion de maladie rythmique auriculaire il y a. En effet, l'EEP est rarement nécessaire pour le diagnostic de FA. Mais elle peut parfois être utile pour en préciser le mécanisme ou déceler une arythmie déclenchante comme un flutter ou une tachycardie jonctionnelle dont la cure peut prévenir la récurrence de la FA. La stimulation auriculaire programmée peut révéler la présence d'une vulnérabilité auriculaire au déclenchement de la FA, et permettre à posteriori le diagnostic en cas de FA paroxystique suspectée mais non enregistrée.
- Un enregistrement ECG à la demande : « R-test ».

**Remarques** : On parle de fibrillation auriculaire pour des fréquences auriculaires jusque 500/min

. On parle de tachycardie auriculaire pour des fréquences auriculaires jusque 200/min

. On parle de flutter auriculaire pour des fréquences auriculaires jusque 350/min (dans ce cas-ci, on peut observer une activité auriculaire en « dents de scie »)(Figure 9).



*Figure 9 : Quelques définitions*

#### **f) L'avenir du scanner cardiaque**

L'échocardiographie transthoracique (ETT) peut contribuer à évaluer le risque embolique en visualisant notamment le degré de dilatation atriale gauche, une dysfonction ventriculaire gauche ou droite systolique, une valvulopathie. Le risque est évidemment très élevé si un thrombus intra-auriculaire est visible. Mais l'ETT est peu sensible pour cette détection, seule une échocardiographie transoesophagienne (ETO) permet d'éliminer ou d'affirmer avec certitude la présence d'un thrombus auriculaire.

Une étude japonaise de l'université de Tokyo a recherché des facteurs qui pourraient prédire le risque d'AVC (13). Plusieurs critères ont été sélectionnés :

- l'aspect et la taille de l'auricule gauche (petite poche en cul-de-sac de l'oreillette gauche où se constituent le plus fréquemment les thrombi)
- les vitesses de vidange de l'auricule
- la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG)
- le taux de BNP (Brain Natriuretic Peptid).

Et il est apparu que seul l'aspect de l'auricule gauche s'avérait utile.

Une classification a été réalisée, basée sur deux critères principaux : l'aspect et la caractéristique de l'auricule gauche (Tableau I).



**Tableau I : Correspondance entre l'aspect et les caractéristiques de l'auricule gauche**

Aspect de l'auricule gauche	Caractéristiques de l'auricule gauche
Cactus	< 4 cm de profondeur avec au moins 2 lobes de plus d'un cm
Chou-fleur	< 4 cm de profondeur avec de multiples trabéculations de petite taille
Aile de poulet	> 4 cm de profondeur avec une angulation > 100°
Chaussette	> 4 cm de profondeur avec une angulation < 100°

Il s'est avéré « qu'une forme en chou-fleur de l'auricule gauche était associée à une multiplication par plus de 3 du risque d'AVC » selon les auteurs japonais.

Et ce résultat d'étude corrobore une autre étude menée en 2012 dans laquelle on retrouvait comme conclusion que « le risque d'AVC est 8 fois plus élevé en cas d'auricule en chou-fleur par rapport à une forme en aile de poulet ». (13)

Le recours au scanner cardiaque en 3 dimensions permet donc une analyse plus fine de la forme de l'auricule gauche.

Actuellement, il n'y a pas de consensus pour recommander systématiquement l'usage du scanner cardiaque dans la fibrillation auriculaire. Toutefois, les premières études montrent l'intérêt de cet examen cardiaque vis-à-vis du risque embolique.

### **3. Étiologies et classification des FA**

L'altération de la qualité de vie doit être prise en compte car elle est plus liée aux comorbidités qu'à l'évolution clinique de la fibrillation (Figure 10). (9)

#### **a) Étiologies cardiaques**

La FA reste à ce jour l'arythmie la plus réfractaire à l'arsenal thérapeutique et est souvent en rapport avec une cardiopathie sous-jacente décompensée (représentant 70% des cas de FA).

Les principales étiologies de la FA sont cardiaques et liées à une augmentation des volumes et des pressions intra-atriales :

- cardiopathie hypertensive\* : 24%
- cardiopathie ischémique\* : 19%
- cardiopathie valvulaire rhumatismale (surtout mitrale) : 17%
- cardiopathie valvulaire non rhumatismale : 14%
- cardiomyopathie dilatée\* : 11%

- cardiomyopathie hypertrophique\* : 7%
- autres cardiopathies : amylose, hémochromatose, etc... : 1%
- dysfonction sinusale\* : 1%
- autres (péricardite constrictive, tachycardies atriales, tachycardies jonctionnelles multirécidivantes, etc...) : 6%

\*relativement fréquentes chez la personne âgée

### b) *Étiologies extra cardiaques*

Dans environ 1/3 des cas, la FA présente une étiologie extra-cardiaque :

- les pathologies qui augmentent les pressions pulmonaires (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive BPCO, embolie pulmonaire, syndrome d'apnée du sommeil)
- l'iatrogénie : anthracyclines (cardiotoxicité), hormones thyroïdiennes, catécholamines,...
- la toxicité directe sur les cardiomyocytes de l'oreillette : intoxication éthylique aiguë, prise de certains stupéfiants (cocaïne, crack)
- phéochromocytome
- hyperthyroïdie

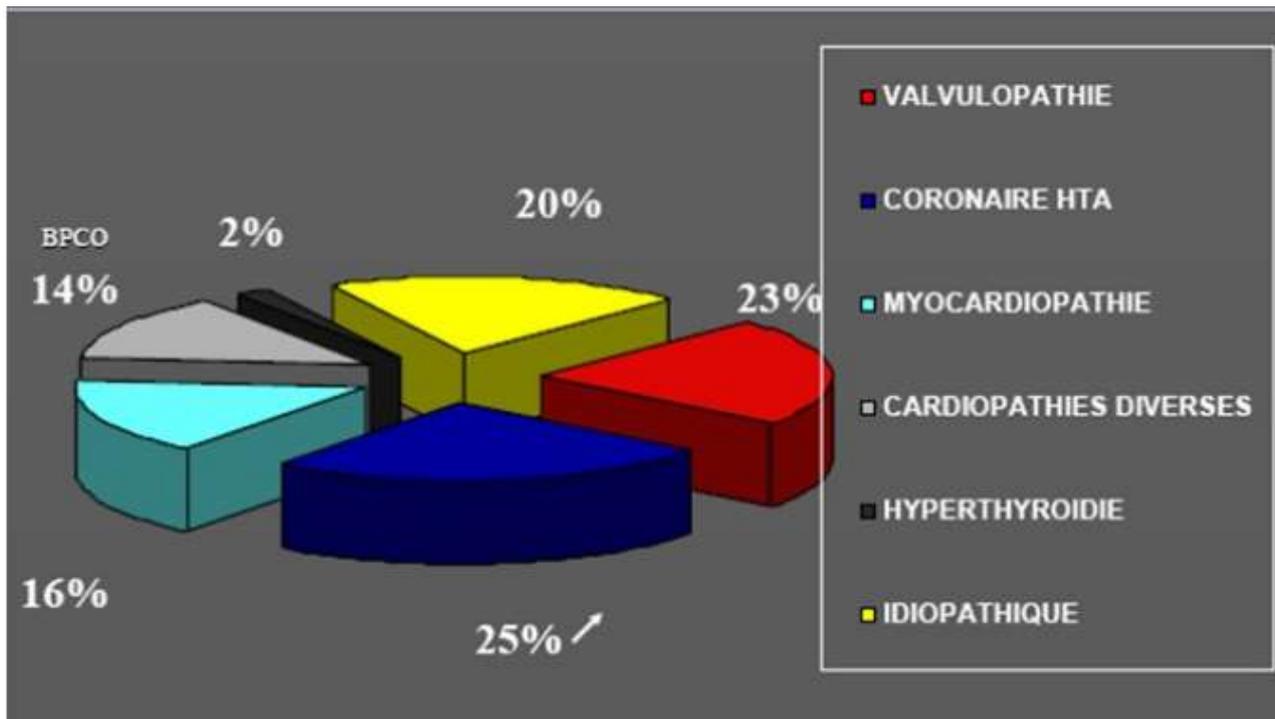


Figure 10: Etiologies de la fibrillation auriculaire

c) **Données épidémiologiques des étiologies de la FA (Tableau II)**

**Tableau II : Données épidémiologiques des étiologies de la FA**

<b>Maladie</b>	<b>Prévalence de la maladie chez les patients avec une FA (%)</b>	<b>Prévalence de la FA dans chaque maladie (%)</b>
FA non rhumatismale	10	/
Valvulopathies rhumatismales	20 à 30	20
Maladie coronaire	50 à 60	1
Hypertension artérielle (HTA)	40 à 60	5 à 10
Péricardite	<1	1
Cardiomyopathie dilatée	<1	20
Cardiomyopathie hypertrophique	<1	10
Alcool (Holiday Heart Syndrom)	<1	40
Après pontage coronaire	<5	30 à 40
Maladie des oreillettes, WPW*	<5	<5
Embolie pulmonaire	<1	3
Hyperthyroïdie	2 à 5	20 à 30

\*WPW = syndrome de Wolff-Parkinson-White = syndrome de préexcitation ventriculaire avec flutter induisant un rythme ventriculaire irrégulier et très rapide avec des complexes QRS larges. Ce syndrome est lié à la présence d'une voie de conduction accessoire shuntant le frein nodal.

#### **d) Les différents aspects de la FA**

La FA ne revête pas une seule forme et on peut donc la classer selon différents critères (8) :

- aspect temporel :
  - ◆ FA récurrente : deux épisodes de FA ou plus
  - ◆ FA paroxystique : épisode de moins de 7 jours (typiquement <2 jours), survenant par crises de durée et fréquence variables, entrecoupées de période de durée variable de rythme sinusal et de résolution spontanée. On l'associe souvent avec une polyurie, induite par la sécrétion de facteur natriurétique auriculaire. C'est la forme prédominante chez des sportifs surconditionnés en endurance (marathoniens, cyclistes, skieurs de fond,...) qui présentent une fréquence cardiaque basale basse (<45 bpm) suggérant le rôle de l'hypertonie vagale qui favoriserait l'apparition de la FA ainsi qu'une dilatation de l'oreillette gauche.
  - ◆ FA persistante : FA durant plus de 7 jours (1 mois en cas d'antécédents de FA paroxystique) et qui nécessite une intervention extérieure (choc électrique externe ou réduction médicamenteuse par exemple) pour être résolue.
  - ◆ FA permanente : FA « chronique » après échec thérapeutique ou décision d'une abstention thérapeutique et dont la durée excède 1 an.
  
- aspect anatomo-pathologique :
  - ◆ FA Valvulaire : FA associée à : \* une prothèse mécanique valvulaire
    - × \* une atteinte valvulaire de type « post-rhumatismal » (séquelles de Rhumatisme Articulaire Aigu)
    - × \* une valvulopathie mitrale sténosante ou autre valvulopathie suffisamment « significative », pour laquelle une indication de réparation chirurgicale pourrait se poser.
  - ◆ FA isolée : FA du sujet jeune (<60 ans) sans anomalie cardiopulmonaire ni hypertension artérielle. Chez le sujet âgé, on observe plus fréquemment des facteurs de comorbidité associés.
  - ◆ FA Non Valvulaire : FA non associée à une valvulopathie, y compris en cas de valvulopathie minime ou de souffle non significatif sur le plan hémodynamique et fonctionnel. C'est uniquement dans cet aspect physiopathologique que les Nouveaux AntiCoagulants Oraux ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de la FA.

## C. Traitement

### 1. Les différents scores

#### a) *L'intérêt des différents scores*

Le risque embolique est important à tous les stades de la FA et une détection précoce est primordiale : à son installation, pendant l'arythmie, surtout au moment de la régularisation (spontanée ou thérapeutique) et aussi dans les 4 à 6 semaines qui suivent la régularisation, le temps que l'oreillette reprenne une contractilité normale.

Le plus souvent, la FA, cause d'AVC, est associée à d'autres facteurs de risque thromboemboliques. On retrouve les plus significatifs dans les scores prédictifs qui servent de guide aux indications de traitement antithrombotique. Le plus utilisé est le score CHADS<sub>2</sub> auquel s'est substituée une variante plus sensible, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (prenant en compte notamment l'âge et les antécédents vasculaires).

La prescription, après évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, est basée sur le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pour le risque thromboembolique et sur le score HAS-BLED pour le risque hémorragique. Un score HAS-BLED élevé n'est pas une contre-indication au traitement mais doit inciter à la prudence et à un suivi ultérieur très attentif.

(Remarque : Le score HAS-BLED découle du score HEMORR(2)HAGE qui prenait notamment en compte le risque de chute mais qui était trop complexe et donc peu utilisé). (5)]

#### b) *Les facteurs prédictifs*

Concernant le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, l'évaluation du risque thrombo-embolique est basée sur 7 facteurs parmi lesquels 2 sont majeurs et comptent double :

- l'antécédent d'AVC (correspondant donc à une prévention secondaire)
- l'âge > 75 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.

Les autres facteurs pris en compte sont l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension artérielle, le sexe féminin et les pathologies vasculaires. (14)

#### c) *Les scores de risque thrombo-embolique CHADS<sub>2</sub> et CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*

➤ Le score CHADS<sub>2</sub>

Le score individuel va de 0 à 6 ; 0 indique un risque quasi-nul alors qu'à 6, il est maximal (*Tableau III*)(*Tableau IV*)

**Tableau III : Détermination du score CHADS<sub>2</sub>**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Poids</b>
C : Congestive heart failure (Insuffisance cardiaque)	1
H : Hypertension	1
A : Age > 75 ans	1
D : Diabete	1
S : Stroke	2

**Tableau IV : Risque relatif thrombo-embolique en fonction du score CHADS<sub>2</sub>**

<b>Score CHADS<sub>2</sub></b>	<b>Risque relatif (%/an)</b>
0	1,9
1	2,8
2	4
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

➤ **Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Le score individuel va de 0 à 9; 0 indique un risque quasi-nul alors qu'à 9, il est maximal. Le risque devient significatif (1-2%/an) dès les scores 1-2 (Tableau V)(Tableau VI).

**Tableau V : Détermination du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Poids</b>
C : Insuffisance cardiaque/Dysfonction du ventricule gauche	1
H : Hypertension artérielle	1
A : Age > 75 ans	2
D : Diabète	1
S : Stroke : AVC Accident Ischémique Transitoire (AIT) Événement embolique	2
V : pathologie Vasculaire	1
A : Age : 65-74 ans	1
Sc : Sex category : sexe féminin	1

**Tableau VI : Risque relatif thrombo-embolique en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

<b>Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Risque relatif (%/an)</b>
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,6
7	9,8
8 et 9	15,2

➤ Le score de risque hémorragique HAS-BLED

Un score HAS-BLED inférieur ou égal à 2 indique un risque hémorragique faible alors qu'un score HAS-BLED>4 indique un risque hémorragique élevé (Tableau VII)(Tableau VIII). La population traitée étant relativement âgée avec de fréquentes comorbidités, il est conseillé de réévaluer périodiquement ce rapport pour tenir compte de l'apparition de facteurs de risque ou à l'inverse ne pas maintenir une prescription devenue plus dangereuse qu'utile.

**Tableau VII : Détermination du score HAS-BLED**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Poids</b>
H : Hypertension artérielle	1
A : Abnormal renal/ Liver function (Dysfonction rénale ou hépatique)	1 ou 2
S : Stroke (AVC)	1
B : Bleeding (Saignement)	1
L : Labile INR	1
E : Elderly (Age>75 ans)	1
D : Drugs (AINS ou aspirine) ou alcool	1 ou 2

**Tableau VIII : Risque relatif hémorragique en fonction du score HAS-BLED**

<b>Score HAS-BLED</b>	<b>Saignements majeurs (%)</b>
0	1,2
1	2,8
2	3,6
3	6
4	7,4
5	10,4
6 et +	12,1

La décision thérapeutique d'anticoaguler résulte de l'équilibre de ces différents scores. Mais il faut remarquer qu'en France, plus de 9 patients sur 10 devraient bénéficier d'anticoagulants (15). L'étude allemande AFNET (Central Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation) menée chez 9582 patients montre que 71% des patients devant recevoir des AVK sont effectivement traités alors que 48,4% des patients à bas risque reçoivent un anticoagulant alors qu'il n'est pas approprié.

Les principales raisons évoquées sont :

- la présence d'une contre-indication potentielle (souvent injustifiée)
- l'absence d'indications
- la mauvaise observance
- la peur des saignements

## 2. Les différents aspects thérapeutiques

Les choix thérapeutiques dépendent non seulement de la présentation de l'arythmie et de son retentissement fonctionnel mais aussi du terrain, de l'âge du patient, de la cardiopathie éventuelle et des comorbidités (9). Les objectifs du traitement général de la fibrillation atriale non valvulaire sont :

- le traitement étiologique de la FA et des facteurs déclenchants
- l'anticoagulation pour prévenir le risque embolique qui est très important après la phase de régularisation alors qu'il est quasiment nul pendant la phase initiale de la FA
- le ralentissement du rythme cardiaque puis sa régularisation (= la cardioversion). Cette cardioversion peut être pharmacologique ou électrique; mais, quelque soit le type de cardioversion, les chances de réussite sont d'autant plus grandes que la FA est d'apparition récente
- le contrôle de la cadence ventriculaire en vue de supprimer les symptômes et de limiter le retentissement hémodynamique

### a) *Le traitement anticoagulant*

Les patients avec une FA, qu'elle soit permanente ou intermittente, sont exposés à un surcoût de risque d'AVC ou d'embolies artérielles périphériques. Les divers antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel ou leur association) ne présentent, non seulement, qu'un faible effet préventif dans la thrombose intra-auriculaire mais aussi augmentent le risque hémorragique. C'est pourquoi, en l'absence de contre-indication, le traitement anticoagulant par les Anti-Vitamine K (AVK) est indiqué pour réduire le risque d'accidents thrombo-emboliques et essentiellement le risque d'AVC. Ce traitement visant un taux d'INR situé entre 2 et 3 est préconisé car :

- les AVK sont significativement plus efficaces que les antiagrégants plaquettaires pour la prophylaxie des accidents thrombo-emboliques à risque hémorragique similaire

- si INR<2 (=> prévention thrombo-embolique inefficace) : risque thrombotique
- si INR>3 : risque d'hémorragies, essentiellement sous forme de saignements intracrâniens (0,3-0,6%/an).

Pour les patients à haut risque embolique tels que ceux ayant une prothèse valvulaire mécanique, l'INR cible est à 3,5.

On observe une réduction du risque embolique d'environ 2/3 grâce aux AVK. Ce traitement anticoagulant doit être utilisé avant toute cardioversion pharmacologique ou électrique. Deux stratégies sont possibles :

- ➔ anticoaguler le patient par AVK pendant 3 semaines au moins avant la cardioversion
- ➔ traiter par héparine jusqu'à obtenir un TCA = 2-3 fois le TCA témoin. Puis vérification par ETO l'absence de thrombus intra-cavitaire qui serait éventuellement propulsé dans la circulation générale après restauration du rythme sinusal. A ce moment, il y a instauration de l'AVK. Le premier contrôle d'INR est fait à 36h (avec les plaquettes) puis l'INR doit être mesuré tous les 2 jours. L'héparinothérapie est arrêtée après 2 ou 3 INR en zone thérapeutique.

Après cardioversion, l'AVK doit être poursuivi pendant au moins 4 semaines car la récupération de la fonction mécanique de l'oreillette prend plusieurs jours et des caillots peuvent se former après retour du rythme sinusal. Ou à vie si le risque de thrombose de l'oreillette gauche et/ou le risque de récurrences de FA est jugé important. (8)

Nous avons vu précédemment que l'évaluation du risque individuel repose sur l'utilisation d'échelles de risque (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED). Impératif en cas de valvulopathies mitrales ou d'antécédents d'accidents thrombo-emboliques (prévention secondaire), le traitement anticoagulant est particulièrement recommandé chez les personnes âgées de plus de 65 ans ou avec l'un au moins des facteurs de risque suivants : antécédents d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou de diabète.

Dans les autres situations, c'est-à-dire pour les patients avec un risque faible (score = 0), la prescription d'anti-agrégants plaquettaires semble suffire, quelque soit la molécule. En conclusion, cette prophylaxie apparaît particulièrement utile chez les patients les plus exposés.

Un dernier schéma envisageable pour les patients à risque élevé thrombo-embolique et qui présentent une contre-indication formelle aux anticoagulants oraux (antécédents d'hémorragies intracérébrales par exemple) est la fermeture de l'auricule gauche par implantation percutanée d'une prothèse d'Amplatzer. (8)

Trois nouveaux anticoagulants oraux sont actuellement disponibles et peuvent être une alternative aux AVK dans le traitement de la FA. C'est ce que nous allons aborder dans les 2 prochaines parties.

## **b) La cardioversion médicamenteuse**

Préférentiellement, on utilisera les anti-arythmiques des classes I et III selon la classification de Vaughan-Williams :

- la quinidine : classe Ia
- la flécaïnide, la propafénone : classe Ic
- l'amiodarone : classe III

Les anti-arythmiques de la classe Ic (flécaïnide et propafénone) présentent le meilleur profil pour une cardioversion lors d'une FA hémodynamiquement stable. Mais ils sont contre-indiqués s'il y a une insuffisance cardiaque associée car ils sont fortement inotropes négatifs et pro-arythmogènes au niveau ventriculaire.

Dans ce cas, l'utilisation thérapeutique de l'amiodarone est conseillée. Elle peut être utilisée par voie IntraVeineuse (IV) profonde avec cathéter ou per os, éventuellement en dose de charge mais sous monitoring pour détecter les éventuels effets indésirables: bradycardie, hypotension, troubles visuels... De ce fait, cette dose de charge d'amiodarone est contre-indiquée tant que le patient n'a pas été efficacement anticoagulé ( $2 < \text{INR} < 3$ ) suffisamment longtemps (3 à 4 semaines) mais contre-indique également un choc électrique immédiatement après cette dose. Également, à cause de sa vitesse de début d'action considérée comme lente par rapport aux autres anti-arythmiques, l'amiodarone ne convient pas pour les cardioversions aiguës.

Cette cardioversion pharmacologique, qui évite la sédation indispensable pour la cardioversion électrique, est d'autant plus efficace qu'elle est réalisée tôt, en règle générale dans un délai inférieur à une semaine après le début de l'arythmie.

En seconde intention, on peut également utiliser le Multaq® (dronédarone) qui reste seulement indiqué dans le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez des patients adultes cliniquement stables, atteints de FA paroxystique ou résistante. Mais cette prescription est restreinte aux cardiologues à cause de la survenue d'atteintes hépatiques sévères et de complications cardiovasculaires lors d'un essai clinique. Le Multaq® est déremboursé depuis le 1er janvier 2012.

Dans certains cas sélectionnés, on peut recourir à une méthode thérapeutique intitulée « pill in the pocket » consistant à l'auto-administration d'anti-arythmiques en ambulatoire. (16)

## **c) La cardioversion électrique**

Elle consiste en un choc électrique externe (= cardioversion électrique = défibrillation), de 200 à 400 joules, si le rythme sinusal n'est pas rétabli après un premier choc de 200 joules. Une forte énergie peut être utilisée d'emblée en cas d'obésité ou d'affections broncho-pulmonaires qui augmentent l'impédance thoracique et réduisent les taux de succès. Cette cardioversion s'effectue sous anesthésie générale brève nécessitant une hospitalisation d'au moins 24 heures. Cette méthode est la plus appropriée dans un contexte de fibrillation atriale aiguë hémodynamiquement instable.

Dans le cadre d'une FA permanente, l'administration d'un anti-arythmique de classe I ou III est réalisée pour la « préparation » à la cardioversion électrique. Ceci permet d'augmenter le taux de succès de la cardioversion elle-même et surtout, de prévenir les

récidives précoces, fréquemment observées, favorisées par le remodelage électrique induit par l'arythmie.

En cas d'échec de la cardioversion électrique externe, on peut utiliser la cardioversion interne : un cathéter-électrode est positionné dans l'oreillette droite et un autre dans le sinus coronaire (ou l'artère pulmonaire) et on délivre entre ces 2 cathéters des chocs de faible énergie (<15 joules). Cette technique, se pratiquant sous simple sédation, ne nécessite pas d'anesthésie générale.

#### ***d) Le contrôle de la réponse ventriculaire : Ralentissement du rythme cardiaque***

La fréquence ventriculaire en FA est inversement proportionnelle à la période réfractaire du nœud Auriculo-Ventriculaire (NAV), cible préférentielle des médicaments utilisés dans cette indication. C'est pourquoi, pour contrôler la réponse ventriculaire, on va ralentir la conduction auriculo-ventriculaire (= méthode réductive) grâce :

- aux B-bloquants : essentiellement quand la tachycardie initiale est relativement modérée et avec une fonction systolique conservée. Les inconvénients de ces B-bloquants restent leur moindre maniabilité en contexte d'urgence mais aussi leur contre-indication en cas d'insuffisance ventriculaire gauche aiguë.
- aux inhibiteurs calciques bradycardisants non dihydropyridiniques (vérapamil, diltiazem)
- aux digitaliques : sauf en présence d'un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ou d'une insuffisance cardiaque, ils ne correspondent pas au traitement de premier choix à cause de leur toxicité et de leur début d'action lent.

L'objectif est d'obtenir une fréquence cardiaque au repos inférieure à 110 battements par minute chez les patients avec une FA permanente mais sans symptôme sévère. En revanche, chez les patients symptomatiques, un contrôle plus strict est nécessaire (fréquence au repos <80 bpm et <110 bpm lors d'un exercice modéré).

Le choix entre la cardioversion et le contrôle de la réponse ventriculaire se fait essentiellement en fonction de la durée de la FA, de l'importance des symptômes et de l'existence éventuelle d'une affection sous-jacente.

Pour apprécier et quantifier la sévérité des symptômes liés à la FA, il existe le score EHRA (European Heart Rhythm Association) :

- ◆ EHRA I : absence de symptômes
- ◆ EHRA II : symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne
- ◆ EHRA III : symptômes sévères affectant la vie quotidienne
- ◆ EHRA IV : symptômes invalidants nécessitant une intervention dans la vie quotidienne

Ce score ne présente qu'un intérêt dans la prise en charge initiale de la FA pour décider ou non de normaliser le rythme.

Ainsi, la cardioversion reste le traitement de premier choix en présence d'une FA d'apparition récente et/ou symptomatique alors qu'on préférera utiliser la méthode réductive en cas de FA chronique ou en urgence, en attendant l'efficacité de l'anticoagulation et de la cardioversion. (17)

### ***e) Les traitements alternatifs***

Ces méthodes ne concernent qu'un nombre infime de patients pour qui la FA reste mal tolérée malgré les traitements médicamenteux. Elles visent à modifier, voire interrompre définitivement la conduction auriculo-ventriculaire.

#### **a) Modulation de la conduction auriculo-ventriculaire**

Ceci par l'application d'un courant de radiofréquence (10 à 15 Watts) pendant 10 à 15 secondes ce qui produit une destruction incomplète de la voie du nœud auriculo-ventriculaire. Mais les résultats sont relativement décevants.

#### **b) Interruption complète du faisceau de His**

Méthode radicale consistant à appliquer un courant de radiofréquence grâce à un stimulateur cardiaque, généralement de type DDD ou VVIR (stimulation ventriculaire asservie à un capteur d'activité), qui est implanté. Les résultats fonctionnels sont alors satisfaisants.

**c) Réduction de la surface atriale ou la création d'une voie de cheminement pour l'influx sinusal et éviter les circuits de réentrée (=intervention dite « du labyrinthe »).**

Technique chirurgicale d'exception qui ne se conçoit qu'en cas de chirurgie valvulaire associée.

#### **d) Défibrillation atriale avec fonction Holter**

#### **e) Ablation spécifique du tissu auriculaire par cathétérisme transseptal**

Actuellement, ce traitement est considéré comme celui de référence chez les patients jeunes avec des FA paroxystiques et qui ne répondent pas au traitement anti-arythmique. Mais il s'agit d'une technique complexe qui ne peut être réalisée que par quelques équipes hyperspécialisées.

**f) Ablation endocavitaire électrophysiologique du nœud auriculo-ventriculaire (=courant de radiofréquence)**

Les résultats sont de bonne qualité dans les formes paroxystiques (environ 80% de succès) mais plus aléatoires dans les formes permanentes. Également, il s'agit d'une procédure complexe et à risque (2% de complications sévères à titre d'accidents vasculaires) et son irréversibilité en limite l'usage.

### 3. Le traitement prophylactique

Celui-ci s'avère essentiel car, sans traitement prophylactique, seulement 20 à 30% des patients restent en rythme sinusal à un an. Avec un traitement pharmacologique, le taux de récurrence de FA à un an est d'environ 50%.

La prévention des récurrences de FA repose toujours, en première intention, sur les anti-arythmiques.

#### a) *En absence de cardiopathie*

Cette prophylaxie n'est pas systématique après le premier épisode si l'arythmie atriale survient en l'absence de cardiopathie associée.

Si le traitement prophylactique s'avère nécessaire, chez des personnes indemnes de cardiopathie structurelle, il consiste :

- ➔ pour le premier choix en un médicament anti-arythmique de classe Ic : flécaïnide, propafénone, cibenzoline
- ➔ sinon, en deuxième ligne, l'utilisation d'anti-arythmiques de classe III (sotalol, amiodarone) est envisageable
- ➔ enfin, l'utilisation des anti-arythmiques classe Ia (disopyramide, quinidine) n'est pas contre-indiquée mais déconseillée à cause d'un allongement de l'espace QT et donc de leur pouvoir torsadogène non négligeable (1-3%/an)

Le choix de l'anti-arythmique dépend avant tout du contexte clinique et de la présence ou non d'une cardiopathie, sans oublier les contre-indications potentielles. La sécurité du traitement devant prévaloir sur l'efficacité.

#### b) *En présence d'une cardiopathie préexistante*

Elle est systématique :

- dès le premier accès en cas d'arythmie atriale survenant au cours d'une valvulopathie mitrale
- si ce premier accès est compliqué d'une insuffisance cardiaque ou d'une embolie artérielle.

Le risque pro-arythmique étant élevé, les possibilités sont réduites :

- si insuffisance cardiaque : amiodarone
- si maladie coronaire : sotalol ou amiodarone
- si hypertrophie ventriculaire gauche significative avec altération de la FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche) : amiodarone.

On peut alors remarquer que, pour ces patients, seule l'amiodarone est sûre. Néanmoins, une surveillance étroite de ses nombreux effets indésirables est nécessaire :

- dysthyroïdies (=> TSHus tous les 6 mois)

- oculaires avec des dépôts cornéens
- cutanés avec une photosensibilisation
- pulmonaires quand il y a un usage prolongé (=> radiographie thoracique tous les ans)

## IV. Les différents anticoagulants oraux utilisés dans la FA

### A. L'hémostase

L'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (pour arrêter les hémorragies suite à une brèche vasculaire ou empêcher la formation de thromboses intravasculaires) est appelé hémostase. (18)

Suite à une lésion vasculaire, l'hémostase fait intervenir des processus interdépendants et qui s'enchaînent très rapidement

#### 1. La formation du clou plaquettaire ou hémostase primaire

##### a) *Le temps vasculaire*

Tout débute par une lésion vasculaire provoquant une vasoconstriction réflexe qui dure entre 15 et 60 secondes maximum. Ceci permet de diminuer le diamètre des vaisseaux, ce qui va ralentir le saignement et favoriser le processus d'hémostase. En effet, les interactions moléculaires et cellulaires seront favorisées par une concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire et de la modification du régime d'écoulement.

##### b) *L'adhésion plaquettaire*

La lésion vasculaire engendre une altération de la surface endothéliale et expose le collagène du tissu conjonctif sous-jacent. Les plaquettes vont alors chercher à combler cette brèche en adhérant sur le collagène exposé. Cette opération nécessite la présence d'un facteur plasmatique: le facteur von Willebrand (FvW) qui va servir de pont entre la paroi vasculaire lésée et les plaquettes. Ces plaquettes expriment, sur leur membrane, une glycoprotéine, la GPIIb, capable de fixer le FvW. Une fois adhérente, les plaquettes s'activent et libèrent leur contenu granulaire (ADP, sérotonine,...).

##### c) *L'agrégation plaquettaire*

L'agrégation se fait grâce à d'autres glycoprotéines de la membrane plaquettaire, les récepteurs GPIIb/IIIa. Ces dernières changent de conformation lors de l'activation des plaquettes et sont alors capables de fixer le fibrinogène plasmatique qui, en présence de calcium, sert de pont interplaquettaire.

Ce premier thrombus va alors se compresser et se raffermir grâce à l'activité contractile des plaquettes et des cellules musculaires lisses vasculaires du vaisseau lésé mais aussi grâce à la libération de nombreux facteurs :

- l'adénosine diphosphate (ADP) et le thromboxane A2 (TXA2) qui facilitent l'agrégation plaquettaire
- la sérotonine (5HT) et le TXA2, puissamment vasoconstricteurs

L'amas ainsi formé correspond au clou plaquettaire de Hayem (du nom de Georges Hayem (1841-1933), médecin hématologue français), encore appelé « thrombus blanc ».

Toute cette première étape se passe très rapidement. (19) (20) (Figure 11)

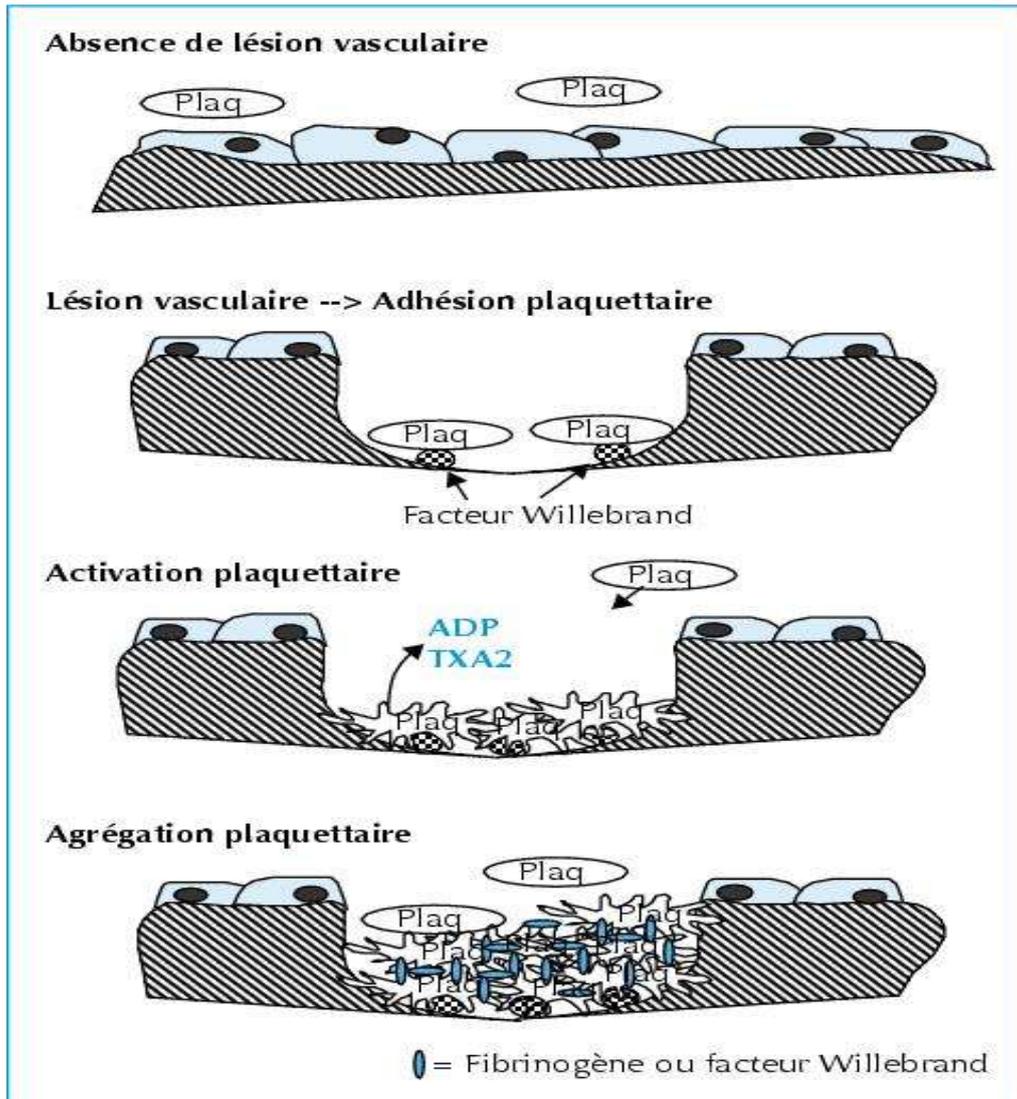


Figure 11 : Schéma de l'hémostase primaire

## 2. La coagulation sanguine

Cet agrégat plaquettaire nouvellement formé est instable et perméable.

Cette deuxième étape, plus lente (3-6 min), va servir à consolider le clou plaquettaire et à transformer le fibrinogène soluble en fibrine polymérisée insoluble créant ainsi le caillot fibrino-plaquettaire. Cette coagulation sanguine va s'effectuer grâce à une cascade d'activations enzymatiques. A chaque étape de la cascade, une protéine plasmatique inactive, ou « facteur » (= zymogène), est convertie (activée) en une enzyme protéolytique (ou en un cofacteur enzymatique) qui catalyse (ou potentialise) ensuite la formation de l'enzyme suivante de la séquence (Tableau IX). L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine (ou facteur IIa).

La quasi-totalité des facteurs plasmatiques de la coagulation sont synthétisés par le foie. Et il est à noter que la synthèse hépatique de certains facteurs est vitamine-K dépendante : ceci concerne le complexe PPSB (FII, FVII, FX, FIX). Pour ces facteurs, la vitamine K joue un rôle primordial car elle permet la gamma-carboxylation hépatique de

ces facteurs, indispensable à leur activation. Cette activation se fait par liaison aux phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes activées, en présence de calcium.

Deux voies vont permettre de générer la fibrine : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque.

### **a) La voie extrinsèque (= exogène)**

La première voie génératrice de fibrine est la voie extrinsèque. Elle nécessite la présence d'une protéine, le facteur tissulaire (FT) localisé à la surface de certains types cellulaires qui ne sont normalement pas en contact avec le sang (fibroblastes, adipocytes,...). Lorsqu'il y a une lésion vasculaire, le FT se trouve alors exposé aux éléments du sang dont les protéines de la coagulation. Le FT va fixer le facteur VIIa (FVIIa) (une faible proportion de facteur VII circule à l'état activé) ce qui va activer d'autres molécules de FVII, qui, à leur tour, activeront le FX :

- par l'intermédiaire du FIX activé, en présence de FVIIIa, qui va servir de cofacteur enzymatique, quand le FT est en faible quantité
- directement quand le FT est en excès

### **b) La voie intrinsèque (= endogène)**

La première protéine plasmatique qui va être activée est le FXII. Cette activation va s'effectuer par contact, notamment avec les fibres de collagène exposées suite à la lésion vasculaire. Cette étape fait intervenir le Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM) et la prékallitréine. Ce FXIIa va convertir le FXI en FXIa qui va, à son tour, activer le FIX. Ce FIXa va enfin activer le FX grâce au FVIIIa qui va servir de cofacteur enzymatique. Ce complexe FVIIIa-FIXa-FXa est aussi appelé le complexe ténase.

Dans les conditions physiologiques, ces 2 voies ne sont pas activées parallèlement mais interagissent pour l'activation du FIX qui engendre une production accrue de FX. Il faut également savoir qu'initialement, c'est la voie extrinsèque qui est prépondérante alors que la voie intrinsèque ne s'exprimera que dans un second temps. En effet, le système contact (FXII, prékallitréine, KHPM) ne joue qu'un rôle mineur dans la coagulation. Seul le FXI présente un intérêt car il participe à la génération de thrombine grâce à la boucle de rétrocontrôle positif.

### **c) La thrombinoformation**

S'ensuit la voie commune de la coagulation, caractérisée par le complexe prothrombinase : le FXa va convertir la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) grâce à un deuxième cofacteur enzymatique : le FVa (avec toujours la présence de calcium et des phospholipides anioniques des membranes cellulaires activées). C'est alors qu'une boucle de rétro-contrôle positif va s'opérer sur le FXI, le FVIII, le FV et les plaquettes grâce à la thrombine et assurer ainsi une coagulation soutenue.

### **d) La fibrinoformation**

La thrombine va alors assurer le clivage du fibrinogène, donnant naissance à des monomères de fibrine par clivage de fibrinopeptides A et B. Ces derniers vont s'organiser

dans l'espace, se lier entre eux et former un réseau de fibrine qui se stabilisera et se renforcera par des liaisons covalentes grâce au FXIII, activé par la thrombine (20). Ce réseau fibrineux va emprisonner les globules rouges et les plaquettes et former le « thrombus rouge » (Figure 12).

*Tableau IX : Les facteurs de la coagulation*

N° de facteur	Nom	Particularité	Demi-vie (h)	Masse moléculaire (kDa)	Concentration plasmatique (mg/L)	Fonction
I	Fibrinogène		100 à 150	340	2000 à 4000	Substrat
II	Prothrombine	Vitamine-K dépendant	50 à 120	72	100 à 150	Zymogène d'une sérine-protéase
V	Proaccélélerine		12 à 36	330	5 à 10	Cofacteur
VII	Proconvertine	Vitamine-K dépendant	4 à 6	50	0,35 à 0,6	Zymogène d'une sérine-protéase
VIII	Anti-hémophilique A		10 à 16	250	0,1 à 0,2	Cofacteur
IX	Anti-hémophilique B	Vitamine-K dépendant	24	57	3 à 5	Zymogène d'une sérine-protéase
X	Stuart	Vitamine-K dépendant	36-48	59	7 à 17	Zymogène d'une sérine-protéase
XI	Rosenthal		40 à 80	160	3 à 6	Zymogène d'une sérine-protéase
XII	Hageman		50 à 70	80	15 à 45	Zymogène d'une sérine-protéase

XIII	Facteur stabilisant de la fibrine		3 à 7	320	20 à 30	Zymogène d'une transglutaminase
Prékallicréine	Fletcher		35	85	25-50	Zymogène d'une sérine-protéase
KHPM	Flaugeac		150	100	60-90	Cofacteur

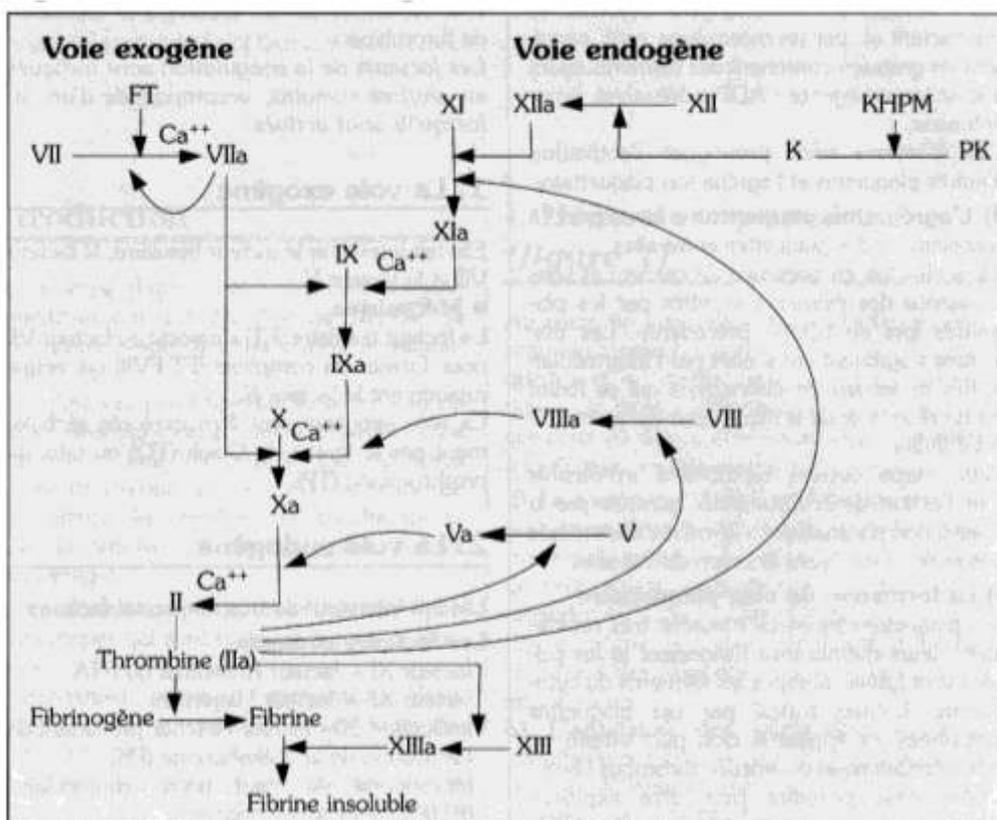


Figure 12 : Schéma de la coagulation

### e) Les systèmes d'anticoagulation

Il est nécessaire que la coagulation soit adaptée : le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément et à s'amplifier. Il faut donc éviter d'entraîner une activation diffuse de la coagulation. C'est pourquoi il existe des systèmes d'anticoagulation.

Tout d'abord, pour que la coagulation reste localisée au niveau de la lésion, les cellules endothéliales intactes sécrètent continuellement des prostacyclines de type PGI<sub>2</sub> et de l'oxyde nitrique (NO), tous deux ayant un rôle antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur.

Au cours de la phase d'initiation de la coagulation, les cellules endothéliales vont sécréter une protéine : un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor). Cet inhibiteur va former une triade avec le facteur tissulaire et le FVIIa et bloquer la cascade de la coagulation en inhibant la production du FXa.

Également, la thrombine peut se fixer sur un récepteur des cellules endothéliales, la thrombomoduline, et former un complexe ternaire avec la protéine C qui, une fois activée, va inhiber les FVIIIa et FVa. L'action de la protéine Ca est amplifiée par une autre substance circulant dans le sang : la protéine S. Ces 2 protéines (protéines C et S) sont des facteurs de synthèse vitamine-K dépendante.

Enfin, le dernier mécanisme d'anticoagulation fait intervenir l'antithrombine AT (anciennement antithrombine III (ATIII)), molécule à la surface des cellules endothéliales dont l'activité anticoagulante est amplifiée par fixation sur des glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire ou sur l'héparine. Elle inactive la thrombine mais aussi le FXa, le FIXa et partiellement le FXIa (Tableau X)(Figure 13).

**Tableau X : Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation**

<b>Inhibiteur</b>	<b>Enzyme cible</b>	<b>Demi-vie in vivo (h)</b>
Anti-thrombine (AT)	FIIa FXa FIXa FXIa FXIIa	48
Protéine Ca	FVa FVIIIa	4 à 6
Protéine S	FVa FVIIIa	50
Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	FVIIa FXa	

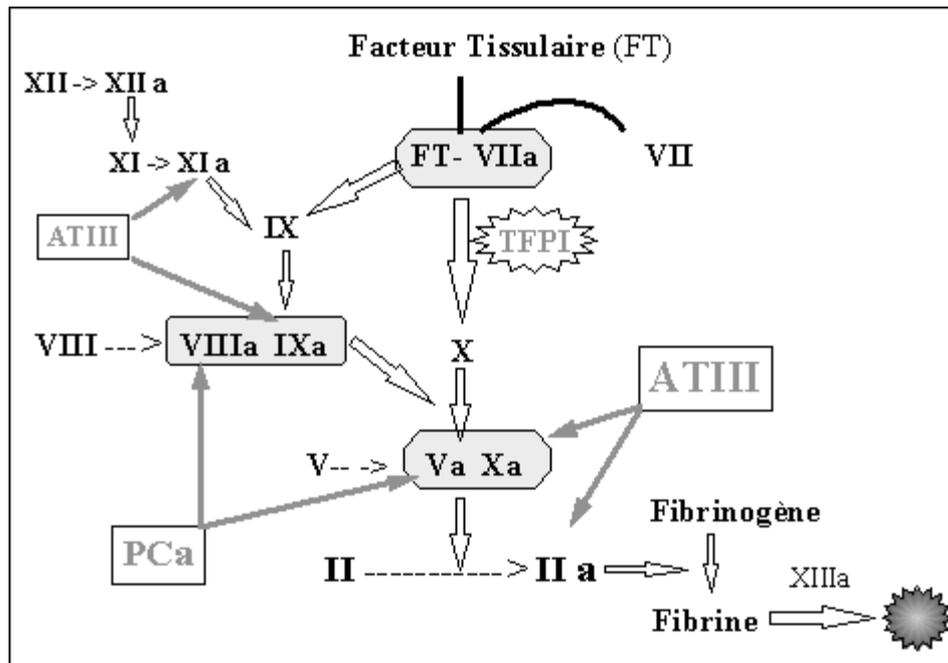


Figure 13 : Sites d'action des inhibiteurs physiologiques dans la cascade de la coagulation

### 3. La fibrinolyse

#### a) Les différents acteurs

Dernière étape de la coagulation : le système fibrinolytique (ou thrombolytique) permet de dissoudre les caillots de fibrine après leur formation et ainsi d'éviter leur extension (20). L'enzyme active du processus est la plasmine, issue d'une proenzyme plasmatique à synthèse hépatique, le plasminogène. L'étape d'activation fait appel à deux activateurs :

- l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA ou Tissu Plasminogen Activator), sécrété par les cellules endothéliales
- la pro-urokinase-urokinase (u-PA), synthétisée au niveau rénal

Mais l'activation enzymatique est amplifiée par la fixation du t-PA ( ou de l'urokinase) à la fibrine elle-même car, en absence de fibrine, ces activateurs restent très peu actifs.

La plasmine alors générée au niveau du caillot va dégrader la fibrine en des fragments appelés Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF), dont font partie les D-dimères.

## b) La régulation

Comme pour tout système, une régulation est nécessaire pour éviter les excès et localiser la fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine (Figure 14). Pour cela, il existe dans le plasma :

- deux inhibiteurs de la plasmine :  $\alpha_2$  antiplasmine et  $\alpha_2$  macroglobuline
- un inhibiteur du t-PA et de l'urokinase : le PAI-1

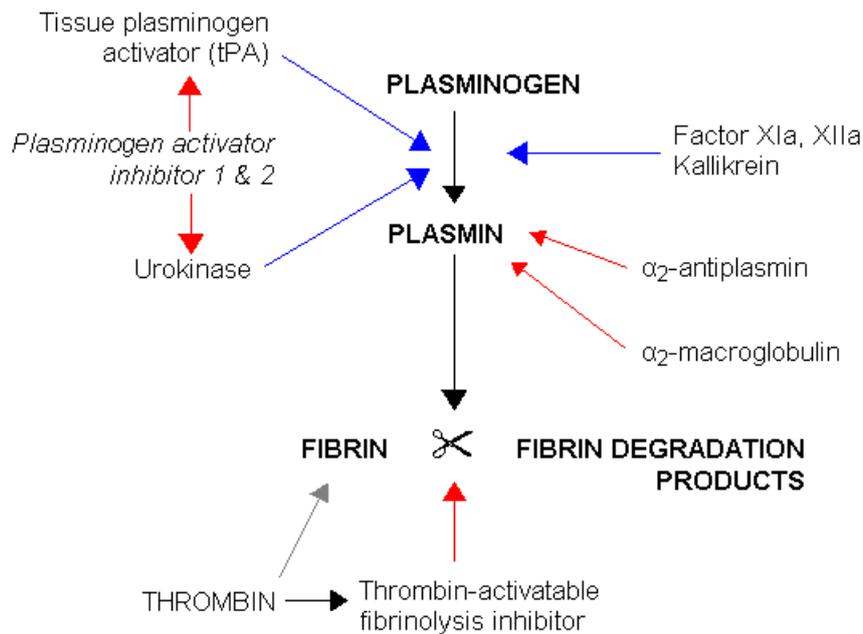
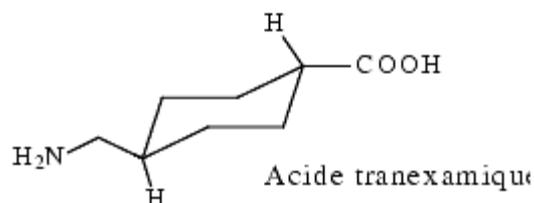


Figure 14 : Eléments régulateurs de la fibrinolyse

Il existe également des anti-fibrinolytiques médicamenteux, utilisés en cas d'hémorragies importantes comme notamment l'acide tranexamique (Exacyl®)



#### 4. Les différents tests d'hémostase

Afin de détecter une anomalie de l'hémostase ou d'établir le diagnostic d'un syndrome hémorragique, il existe un petit nombre de tests biologiques de première intention.

##### a) *Exploration de l'hémostase primaire*

a) Numération des plaquettes (Normale : 150-450 G/L)

b) PFA-100 (Platelet Function Analyzer)

Ce test consiste à mesurer le temps nécessaire à un sang citraté pour obturer l'orifice d'une membrane couverte de collagène et d'ADP (ou d'adrénaline)



##### b) *Exploration de la coagulation*

a) Temps de Quick (TQ) ou Taux de Prothrombine (TP)

Pour le déterminer, on effectue un mélange à 37°C du plasma du patient avec de la thromboplastine (= mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et du calcium. Ainsi, on obtient un temps de coagulation (= temps de formation du caillot de fibrine). Les résultats sont exprimés en secondes (temps de Quick), puis transformés en pourcentage par rapport à un plasma normal (= Taux de prothrombine, N: 70-130%).

Les éléments explorés par cette méthode sont les facteurs de la coagulation de la voie du facteur tissulaire et du tronc commun de la coagulation (FII, FVII, FX, FV et fibrinogène).

b) Temps de céphaline + activateur (TCA)

Pour le déterminer, on effectue un mélange à 37°C du plasma du patient avec un activateur de la phase contact, des phospholipides (céphalines) et du calcium. Ainsi, on obtient un temps de coagulation avec des résultats qui sont soit exprimés en secondes et comparés au TCA d'un témoin; soit exprimés sous forme de ratio TCA du patient sur celui du témoin (Normale < 1,2).

Les éléments explorés par cette méthode sont les facteurs de la coagulation de la voie endogène et du tronc commun de la coagulation (système contact, FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI et fibrinogène).

c) Dosage des facteurs et inhibiteurs de la coagulation

Ces dosages peuvent être effectués par deux techniques différentes :

- la mesure de l'activité biologique du facteur : coagulante ou anticoagulante
- le dosage immunologique grâce à des anticorps spécifiques, dirigés contre le facteur de la coagulation à doser

**c) *Exploration de la fibrinolyse***

a) Mesure de l'activité globale du système fibrinolytique par des tests qui évaluent le temps qu'il faut pour lyser un caillot dans un tube (temps de lyse des euglobulines)

b) Mesure des différents « acteurs » fibrinolytiques par des tests d'activité et des dosages immunologiques

c) Mesure des D-dimères (Normale : < 500 ng/mL)

## B. Les molécules

### 1. Pharmacologie des AVK

#### a) Mécanisme d'action



La vitamine K, sous sa forme réduite, est le cosubstrat d'une gamma-glutamyl carboxylase. Cette enzyme transforme en acide gamma-carboxyglutamique les 9 à 12 glutamates du domaine aminoterminal de proenzymes (FII, FVII, FX, FIX, protéine C) et d'un cofacteur (protéine S).

Les Anti-Vitamine K (AVK) étaient initialement développés comme « mort aux rats » à partir de 1921 par des agriculteurs américains. Ce n'est qu'à partir de 1954 que les premiers AVK seront utilisés chez l'homme.

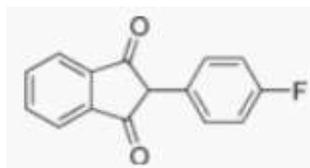
Ce sont des inhibiteurs compétitifs indirects de l'enzyme responsable de la régénération de la vitamine K réduite: la K-époxyde réductase (VKORC1). Ils agissent au niveau hépatocytaire.

De ce fait, ils entraînent une diminution de la synthèse des facteurs vitamine-K dépendants (FII, FVII, FX et FIX) et des protéines C et S. Ceci induit donc une hypoprothrombinémie dans les 24 à 36 heures après leur administration. Leur action anticoagulante peut durer quelques jours après l'arrêt du traitement.

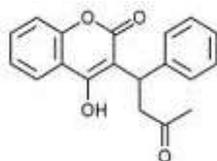
#### b) Les différentes molécules

Actuellement disponibles sur le marché, les AVK sont au nombre de 3 (Tableau XI):

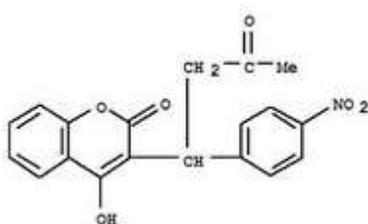
le Préviscan® (la fluindione), dérivé de l'indanedione



la Coumadine® (la warfarine), dérivé coumarinique



le Sintrom®, le Mini-Sintrom® (l'acénocoumarol), dérivé coumarinique



**Tableau XI : Caractéristiques pharmacologiques des AVK**

	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Princeps	Préviscan® 20mg	Coumadine® 2 et 5mg	Sintrom® 4mg Mini-Sintrom® 1mg
Demi-vie d'élimination	Longue : 31h	Longue : 35-45h	Courte : 8h
Dose initiale	20mg	5mg	4mg
Dose moyenne	20-40mg	4-10mg	4-8mg
Paliers d'ajustement	5mg	1mg	1mg
Délai d'action	24-48h	36h	18-24h
Durée d'action	48-72h	96-120h	48-96h

### **c) Profil pharmacocinétique**

D'un point de vue pharmacocinétique, les AVK ont un caractère lipophile, ce qui leur confère une capacité d'absorption intéressante. Mais cette lipophilie induit également une forte liaison aux protéines plasmatiques; ceci constituant une première source d'interactions médicamenteuses.

Leur métabolisme est essentiellement hépatique via le cytochrome P450 2C9 et le cytochrome P450 1A2: seconde source d'interactions médicamenteuses.

La voie hépatique correspond à leur voie d'élimination exclusive et leur demi-vie d'élimination (t1/2) est très variable d'une molécule à une autre (8- 45h).

### **d) Sources de variabilité de la réponse au traitement**

Les sources de variabilité de la réponse au traitement sont nombreuses et altèrent la qualité de l'exposition au médicament. En effet, une sous-exposition entraîne un risque thrombotique alors qu'une surexposition entraîne un risque hémorragique.

### ✓ La fonction hépatique

Le foie synthétise de nombreux facteurs de la coagulation et constitue le lieu essentiel du métabolisme des AVK.

En cas d'insuffisance hépatique, il y a donc une augmentation du risque de surdosage ce qui entraîne un risque hémorragique. C'est pourquoi il est nécessaire de diminuer la posologie des AVK dans ces conditions et d'effectuer une surveillance clinico-biologique rapprochée en cas d'atteinte hépatique.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, on contre-indique leur utilisation.

### ✓ La fonction rénale

La fonction rénale est à surveiller chez le patient sous AVK car chez l'insuffisant rénal chronique, l'hypoalbuminémie est fréquente. Cela induit une modification de la fixation des AVK aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la forme libre de l'AVK et donc majorant le risque hémorragique.

L'insuffisance rénale ne constitue pas une contre-indication mais nécessite une surveillance biologique accrue.

### ✓ Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses constituent, quant à elles, la première source de variabilité de réponse aux AVK, de part leur nombre : l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), dans son guide des interactions médicamenteuses, en a recensé plus de 70. On peut noter, entre autre, les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique du cytochrome P450 2C9, les modifications de la fixation aux protéines plasmatiques, les perturbations du métabolisme de la vitamine K,...

### ✓ Environnement

L'environnement joue également un rôle important dans la variabilité de réponse aux AVK car une alimentation enrichie en vitamine K antagonise l'effet des AVK; c'est particulièrement le cas avec les choux, la salade, les épinards, les asperges, la choucroute, les abas, les avocats, les brocolis, les carottes, les tomates, le fenouil, le foie... Cette remarque n'implique pas la suppression de ces produits dans l'alimentation du patient mais nécessite un apport régulier et contrôlé.

Le tabac impacte aussi sur certains médicaments. En effet, il est inducteur enzymatique du cytochrome P450 1A2, cytochrome impliqué entre autres dans le métabolisme des AVK.

### ➤ Génétique

Le polymorphisme génétique joue un rôle dans la variabilité des AVK, et plus particulièrement, le polymorphisme du gène codant pour le cytochrome P450 2C9 et celui codant pour VKORC1. De ce fait, un génotypage peut être entrepris pour adapter un traitement selon des algorithmes disponibles sur internet, sur le site [warfarindosing.org](http://warfarindosing.org)

Nous venons donc de voir que les AVK étaient liés à une importante variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi qu'à un intervalle thérapeutique étroit. Ceci explique que les AVK soient à l'origine de la iatrogénie médicamenteuse la plus importante avec environ 18000 hospitalisations (représentant environ 13% des

hospitalisations) et plus de 5000 accidents mortels hémorragiques chaque année en France. (21)

De nouvelles molécules ont donc été recherchées pour améliorer certaines caractéristiques de ces traitements anticoagulants (22) :

- \* améliorer le rapport bénéfice/risque
- \* obtenir une molécule active par voie orale avec un délai d'action rapide
- \* présenter de faibles variabilités permettant d'utiliser des molécules à doses fixes et ne nécessitant pas de suivi biologique
- \* existence d'un antidote

## 2. Pharmacologie des nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

**Remarque** : Désormais, les NACO sont aussi désignés sous le terme AOD (Anticoagulant Oral Direct).

### a) Molécules et mécanismes d'action

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont des inhibiteurs sélectifs, réversibles, directs de certains facteurs de la coagulation :

- le FIIa pour le Pradaxa® (dabigatran etexilate) qui inactive de manière équivalente la thrombine liée à la fibrine et la thrombine libre
- le FXa pour le Xarelto® (rivaroxaban) et l'Eliquis® (apixaban) qui inactivent de manière équivalente le FXa libre et le FX lié au complexe prothrombinase



Grâce à leur effet inhibiteur direct, le délai d'action de ces molécules est très faible.

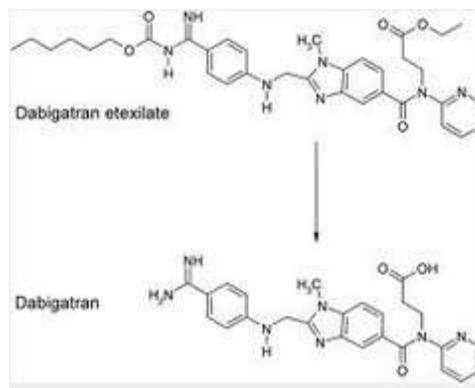
En théorie, l'inhibition du FXa aurait des conséquences anticoagulantes plus importantes que l'inhibition du FIIa car le FX se trouve en amont dans la cascade de coagulation et qu'une molécule de FXa catalyse la formation d'environ 1000 molécules de FIIa. (23)

### b) Profil pharmacocinétique

#### → Anti-thrombine

D'un point de vue pharmacocinétique, le Pradaxa® est une pro-drogue car la forme active de la molécule présente une mauvaise absorption intestinale. Ingéré par voie orale sous forme d'etexilate, il va être hydrolysé par des estérases hépatiques et plasmatiques pour devenir actif.

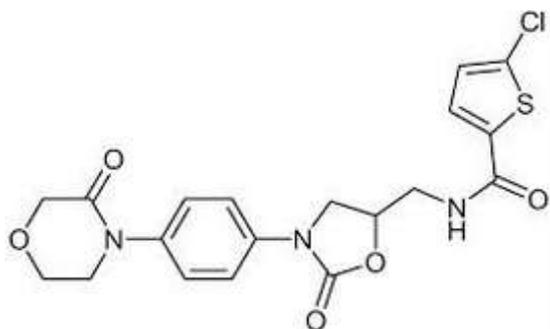
Subissant un métabolisme hépatique très faible (simple glucuroconjugaison indépendante des cytochromes P450), il est éliminé essentiellement (80%) sous forme active, inchangée dans les urines. (24)



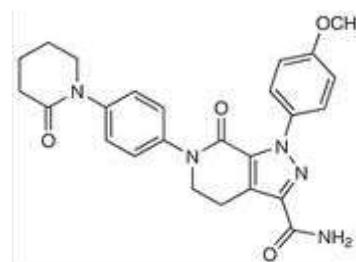
#### Anti-Xa

Concernant les deux molécules anti-Xa (le rivaroxaban et l'apixaban), ils sont directement actifs par voie orale.

Mais leur métabolisme hépatique sous l'action des cytochromes P450 3A4, P450 3A5 (plus le cytochrome P450 2J2 pour le rivaroxaban) est beaucoup plus important qu'avec le dabigatran. Leur élimination rénale est mixte (sous forme active et sous forme de métabolites). (24)



Rivaroxaban (Xarelto®)



Apixaban (Eliquis®)

**c) Caractéristiques pharmacologiques des NACO**

Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques pharmacologiques des NACO (5)(Tableau XII).

**Tableau XII : Caractéristiques pharmacologiques des NACO**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Princeps	Pradaxa® 75, 110 et 150mg	Xarelto® 10, 15 et 20mg	Eliquis® 2,5 et 5mg
Facteur de coagulation ciblé	IIa	Xa	Xa
Prodrogue	Dabigatran étexilate	Non	Non
Biodisponibilité	7,20%	>80%	50%.
Poids moléculaire (Dalton)	628 => 471	436	460
Délai avant la concentration maximale	2h	2-4h	3-4h
Demi-vie	12-17h	7-11h	12-15h
Liaison aux protéines plasmatiques	35%.	>90%	80%.
Métabolisme	Hépatique	Hépatique (2/3)	Hépatique
Élimination	80% rénale 20% biliaire	33% rénale (active) 33% rénale (métabolites inactifs) 33% biliaire	25% rénale 75% biliaire
Métabolites actifs	Environ 100%	Environ 50%	Environ 70%
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs et inducteurs de gp-P Cl : quinidine	Inhibiteurs et inducteurs de gp-P et cyt P450 3A4	Inhibiteurs cyt P450 3A4

#### d) Sources de variabilité de la réponse au traitement

##### ✓ La fonction hépatique

Selon le profil pharmacocinétique des différentes molécules, l'insuffisance hépatique ne présente aucun risque pour le patient sous Pradaxa® alors que le Xarelto® et l'Eliquis® seront contre-indiqués si et seulement si l'insuffisance hépatique est associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score Child Pugh B ou C (marquant une cirrhose décompensée). (25)

##### ✓ La fonction rénale

Grâce aux propriétés pharmacocinétiques variables selon les NACO, l'utilisation des NACO dépendra de la fonction rénale. Le dabigatran sera contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ( $15\text{ml/min} < \text{Clairance créatinine} < 30\text{ml/min}$ ) alors que le rivaroxaban et l'apixaban seront contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale ( $\text{Clairance créatinine} < 15\text{ml/min}$ ).

Une réduction des doses du Pradaxa® sera souhaitable pour une insuffisance rénale modérée ( $30\text{ml/min} < \text{Clairance créatinine} < 60\text{ml/min}$ ) alors que cette réduction de doses ne sera proposée, pour le Xarelto® et l'Eliquis®, qu'au stade sévère de l'insuffisance rénale ( $15\text{ml/min} < \text{Clairance créatinine} < 30\text{ml/min}$ ).

Selon l'ESC (European Society of Cardiology), pour évaluer la fonction rénale avant toute prescription de NACO, la formule de Cockcroft et Gault doit être celle de référence car

- c'est la formule qui a été utilisée dans les essais cliniques
- les valeurs de la clairance à la créatinine au-delà de 75 ans sont systématiquement plus basses avec cette formule que les valeurs obtenues avec la formule de MDRD ou CKD-EPI.

L'ESC recommande cette surveillance de façon systématique 1 fois/an ou plus régulièrement 3 fois/an dans les situations à risque (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses).

##### ✓ Interactions médicamenteuses (26)

Les interactions médicamenteuses sont beaucoup moins importantes avec les NACO qu'avec les AVK mais on peut néanmoins citer 2 sources principales qui pourraient y être à l'origine : les inducteurs/inhibiteurs de glycoprotéines-P (gp-P) (pour les 3 NACO) et les cytochromes P450 (pour les anti-Xa uniquement).

La gp-P, qui appartient à la famille des transporteurs ATP binding cassette, sert de transporteur d'efflux pour de nombreux médicaments dont les NACO, ce qui implique qu'avec des inducteurs de gp-P (comme la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, la phénytoïne,...), on observe une diminution des concentrations plasmatiques des NACO et donc une augmentation du risque thrombotique. Inversement pour les inhibiteurs de gp-P (comme le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine, le tacrolimus,...) : en présence de NACO, ils augmentent leur concentration plasmatique et majorent le risque hémorragique.

Il existe une interaction médicamenteuse spécifique au Pradaxa® qui constitue une contre-indication : il s'agit de la prise simultanée de dabigatran avec la quinidine. En effet,

cette dernière molécule est un inhibiteur puissant de la gp-P. Elle majore donc le risque de surdosage en dabigatran et donc le risque hémorragique. Avec les autres inhibiteurs de la gp-P, l'association avec le Pradaxa® reste possible mais sous surveillance et diminution de la posologie du NACO si nécessaire (Tableau XIII)(Tableau XIV).

**Tableau XIII : Principales interactions médicamenteuses du dabigatran**

Substances	Risque	Niveau de l'interaction
Inhibiteurs puissants de la P-gp (Quinidine, ciclosporine, tacrolimus, itraconazole, kétoconazole)	Augmentation de la concentration plasmatique du dabigatran	Contre-indication
Inducteurs de la P-gp (Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine)	Diminution de la concentration plasmatique du dabigatran	Association déconseillée
Inhibiteurs de la P-gp (Amiodarone, vérapamil)	Augmentation de la concentration plasmatique du dabigatran	Précaution d'emploi

**Tableau XIV : Principales interactions médicamenteuses des anti-Xa**

Substances	Risque	Niveau de l'interaction
Inhibiteurs puissants du cytochrome P3A4 et de la P-gp (Ritonavir, dérivés azolés et apparentés)	Augmentation de la concentration plasmatique du rivaroxaban ou de l'apixaban	Association déconseillée
Inducteurs du cytochrome P3A4 (Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine)	Diminution de la concentration plasmatique du rivaroxaban ou de l'apixaban	A prendre en compte

#### ✓ Environnement

Pour les NACO, les aliments eux-mêmes ne constituent pas une source de modifications des propriétés pharmacocinétiques. Par contre, la biodisponibilité orale du Xarelto® pris à jeun est de 66%. Lorsque ce même médicament est pris avec des aliments, l'aire moyenne sous la courbe de produit absorbé augmente de 39%, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. C'est pourquoi le rivaroxaban doit être administré au cours des repas.

Concernant la pharmacocinétique des gélules de Pradaxa®, cette formulation galénique a son importance car il ne faut en aucun cas croquer, ouvrir, ni écraser les gélules. Ceci augmenterait fortement la biodisponibilité du dabigatran et majorerait donc le risque hémorragique.

Néanmoins, le Pradaxa® peut être administré indifféremment par rapport aux repas.

✓ Génétique

L'impact du polymorphisme génétique sur les propriétés pharmacologiques des NACO est encore à l'état de recherche mais on peut déjà affirmer qu'il existe des variations alléliques sur le transporteur de la gp-P. On a également découvert un polymorphisme de la carboxyestérase 1 (CES 1), responsable de l'activation du dabigatran etexilate en dabigatran actif. Une sous-exposition à cette enzyme modifierait la fréquence des événements hémorragiques.

✓ Remarques

Attention à 2 idées reçues :

- l'âge: en lui-même, ne constitue pas une source de variabilité de réponse à ces traitements mais ce sont les conséquences que l'âge engendre comme l'augmentation des fréquences des pathologies associées : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la polymédication,...
- le poids faible : le poids du patient influence le volume de distribution des médicaments mais pas la pharmacocinétique des médicaments. Il faut toutefois noter que l'utilisation des anti-Xa est fortement déconseillée pour un poids < 60kgs alors que l'utilisation de l'anti-IIa est fortement déconseillée pour un poids < 50kgs.

Dans ces 2 situations extrêmes (âge > 75ans et/ou poids < 60kgs), la surveillance clinique étroite prédomine sur l'ajustement posologique tant que d'autres facteurs de risque hémorragiques n'ont pas été clairement identifiés (Tableau XV).

**Tableau XV : Bonnes utilisations des NACO (27)**

	Nombre de prises	Horaire de prise	Posologie dans la prévention des AVC dans la fibrillation auriculaire	Adaptation de la posologie
Dabigatran	2	Matin et Soir	150mg 2 fois/jour 110mg 2 fois/jour	Si âge>80ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé  Si clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min
Rivaroxaban	1	Au cours du repas	20mg/jour 15mg/jour	Si clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min
Apixaban	2	Matin et Soir	5mg 2 fois/jour 2,5mg 2 fois/jour	Si association d'au moins 2 des caractéristiques suivantes : poids<60kgs, âge>80ans, créatinine>133µM

### 3. Modalités de prescription et suivi thérapeutique

#### a) Indications et posologies

Actuellement, les AVK sont largement utilisés dans les indications suivantes :

- le traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires en relais de l'héparinothérapie initiale
- la prévention secondaire de la maladie thrombo-embolique récidivante
- la prévention des embolies systémiques chez les patients atteints de valvulopathies ou porteurs de prothèses valvulaires, chez les patients présentant certains troubles cardiaques (notamment la fibrillation auriculaire) et dans certains cas d'infarctus du myocarde.

L'initiation d'un traitement par AVK s'effectue en général avec un comprimé par jour sauf pour la warfarine (2 comprimés à 2mg ou 1 comprimé à 5mg) puis l'adaptation

posologique se fait par moitié ou quart de comprimé selon l'INR. Alors que pour les NACO, la posologie est fixe en fonction de l'indication :

- la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou

→ dabigatran : 75 ou 110 mg 2 fois par jour

→ rivaroxaban : 10 mg 1 fois par jour au cours des repas

→ apixaban : 2,5 mg 2 fois par jour

- la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à 1 ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- FEVG < 40%

- antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique

- insuffisance cardiaque symptomatique de classe > II de la classification NYHA

- âge > 75 ans

- âge > 65 ans associé à l'un des affections suivantes : diabète, coronaropathies ou HTA

- soit un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 1

→ dabigatran : 110-150 mg 2 fois par jour

→ rivaroxaban : 15-20 mg 1 fois par jour au cours des repas

→ apixaban : 2,5-5 mg 2 fois par jour

- le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention des récurrences sous forme de thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte

→ dabigatran : 110-150 mg 2 fois par jour

→ rivaroxaban : 15mg 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20mg par jour à partir de J22

→ apixaban : en attente de « validation par la Commission Européenne » selon l'European Medicines Agency (EMA) du 30 juin 2014.

**Remarque** : La réduction de doses est proposée en fonction du stade de l'insuffisance rénale. (28)(Tableau XV)

### ***b) Le suivi biologique des AVK***

En 40 ans, les AVK ont fait largement leur preuve en réduisant de 60% le risque d'AVC embolique chez les patients présentant une FA. Cependant, ces patients ont trop

souvent un traitement anticoagulant non adapté. En France, jusqu'à 50% des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK.

Le suivi biologique est essentiel chez les patients sous AVK et s'effectue, avec la tenue d'un carnet de suivi, par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio). (29)

Cet indice mesure le temps de coagulation du plasma via la voie extrinsèque et permet ainsi d'explorer une partie des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants. L'INR est largement disponible, réalisable aussi bien en routine qu'en urgence. L'avantage est qu'il est directement relié aux éléments cliniques car lors d'un INR bas, le risque thrombotique est majoré tandis que quand l'INR est élevé, il existe un risque hémorragique. L'INR est également intéressant avant une chirurgie ou avant des soins dentaires programmés. Chez un sujet qui ne reçoit pas de traitement AVK, il est proche de 1.

Suite à une simple prise de sang, l'INR est déterminé grâce à la formule  $(TQ_{\text{patient}} / TQ_{\text{témoin}})^{\text{ISI}}$  où :

TQ : Temps de Quick

ISI : Indice de Sensibilité International

L'INR s'affranchit ainsi des variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyses pour réaliser le temps de Quick.

Il faut savoir qu'en fonction de l'indication, la valeur cible de l'INR change :

2 < INR < 3 lors d'indications à risque thrombotique élevé

3 < INR < 4,5 lors d'indications à risque thrombotique très élevé

En routine, un contrôle biologique est effectué 2 à 3 fois par semaine pendant le premier mois de traitement puis s'espace progressivement jusqu'à 1 fois par mois lorsque l'INR se stabilise et que la zone thérapeutique est atteinte. Toute modification de traitement, de posologie ou lors d'apparitions d'événements indésirables devraient amener à un rapprochement de la surveillance.

Dans une étude internationale de prise en charge de l'anticoagulation (International Study of Anticoagulation Management : ISAM), seulement 44% des patients étaient en INR thérapeutique dans la vraie vie (INR dans les limites > 70% du temps) et seulement 11 à 36% des patients avaient un mauvais contrôle (INR dans les limites < 50% du temps). (5)

En France, en 2000, l'AFSSAPS a enquêté auprès des laboratoires d'analyses biologiques et il en est ressorti que lorsque l'INR cible se situe entre 2 et 3 :

- 43% des patients sont dans la cible
- 25% des patients ont un INR < 2
- 32% des patients ont un INR > 3 dont 5% > 5

La même enquête a été renouvelée en 2003 : plus de 50% des patients sont en dehors de la cible.

### c) *Le suivi biologique des NACO*

Grâce à leur plus grande facilité d'utilisation et leur profil pharmacocinétique linéaire prévisible et dose-dépendant, le suivi biologique des NACO n'existe pas en routine. Mais ce n'est pas une raison pour banaliser ces molécules comme un « simple traitement chronique ». Au contraire, l'insistance de l'observance thérapeutique est primordiale. En effet, la demi-vie des NACO étant plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise. La tenue d'un carnet de suivi spécifique aux AOD peut être intéressante.

Les NACO ont un retentissement sur les paramètres de la coagulation, différent de celui des AVK et différent d'un NACO à l'autre.

Les paramètres de la coagulation variant en fonction du délai de la dernière prise, le prélèvement peut s'effectuer :

- 2-3 heures environ après la dernière prise pour obtenir la Concentration maximale au pic (Cmax) et donc mesurer ainsi l'activité anticoagulante maximale
- juste avant une prise pour mesurer les concentrations résiduelles

L'INR est un test spécifique aux AVK, il ne peut s'appliquer aux NACO car les mécanismes d'action de ces médicaments sont différents : les AVK diminuent la synthèse de certains facteurs de la coagulation alors que les NACO inhibent spécifiquement un seul facteur de la coagulation (FII ou FX). L'INR pose donc des problèmes d'interprétation chez les patients sous NACO et ne reflète donc pas le niveau d'anticoagulation de ces patients.

Bien que le dabigatran et les autres NACO ne requièrent pas de monitoring de routine pour leur activité anticoagulante, dans des situations complexes (si, par exemple, les patients sous NACO présentent un événement hémorragique ou ont besoin d'une chirurgie en urgence), plusieurs tests sont disponibles. (30)(Tableau XVI)

- Sous Dabigatran

#### a) Le Taux de Prothrombine (TP)

Le TP est moins sensible que le TCA.

#### b) Le Temps de Céphaline + Activateur (TCA)

On observe un allongement du TCA chez les patients sous dabigatran mais la relation entre les concentrations plasmatiques de l'anti-IIa et l'allongement du TCA n'est pas linéaire mais curvilinéaire (exponentielle avec un effet plateau).

Mais pour se situer dans des zones thérapeutiques, le TCA du patient ne doit pas excéder le TCA du témoin d'un facteur 2.

#### c) L'activité anti-IIa (ou temps de thrombine)

Il s'agit d'un test très sensible mais dont les résultats dépendent des réactifs et automates utilisés. L'avantage de ce test est que si le temps de thrombine est normal, on peut directement conclure à l'absence de dabigatran dans le plasma du malade.

Il existe 3 méthodes pour déterminer ce temps de thrombine :

- le temps de thrombine diluée (de loin le plus utilisé à l'heure actuelle) (Hémoclot® commercialisé par la société HYPHEN BioMed)

Développé initialement pour le suivi des anti-IIa parentéraux (comme l'hirudine par exemple), ce test mesure le temps de formation du caillot en présence de thrombine. Il est allongé en cas de présence d'inhibiteur de la thrombine et permet donc d'évaluer indirectement la concentration plasmatique de dabigatran.

A une posologie de 150 mg 2 fois par jour :

Cmaximum en moyenne = 175 ng/ml

Crésiduelle en moyenne = 91 ng/ml

On peut également affirmer que le risque de saignement est augmenté si on obtient un temps de thrombine équivalent à une concentration de dabigatran plasmatique supérieure à 200ng/ml.

- le temps d'écarine (ECT).

Ce test de coagulation utilise comme réactif l'écarine, protéase purifiée à partir de venin de vipère. L'écarine active la prothrombine en une forme intermédiaire de thrombine, la meizothrombine d'activité coagulante modérée. Les inhibiteurs directs de la thrombine inhibent l'activité de la meizothrombine et allongent donc ce temps de coagulation. Ce test n'est pas sensible à l'action des AVK (ni des héparines).

L'ECT présente une relation linéaire avec la concentration plasmatique de dabigatran. Son problème est qu'il n'est réalisé que par quelques laboratoires.

- le dosage de l'activité anti-IIa chromogénique
  - Sous Rivaroxaban

#### a) Le Taux de Prothrombine

Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre la valeur du TP et la concentration plasmatique du rivaroxaban. Mais l'allongement dépend du réactif utilisé.

#### b) Le Temps de Céphaline + Activateur

Le TCA est moins sensible que le TP.

#### c) L'activité anti-Xa

Cette mesure s'effectue grâce à des kits, à étalonner en fonction de l'anti-Xa.

A une posologie de 20mg 1 fois par jour :

Cmaximum en moyenne = 290 ng/ml

Crésiduelle en moyenne = 32 ng/ml

- Sous Apixaban

Peu de données sont actuellement disponibles. Mais, d'après les différentes études, quelques conclusions peuvent être élaborées.

**Tableau XVI : Tests de laboratoire affectés par les NACO (30)**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Diminution du TP	+	++	+
Allongement du TCA	++	+	+
Allongement du TT	++	-	-
Activité anti-Xa	-	++	++
Activité anti-IIa	++	-	-

#### **d) Notions importantes**

Les tests « classiques » d'hémostase (TP et TCA) ne sont pas recommandés pour les patients sous NACO car ils sont modifiés de façon différente selon la molécule, indépendamment de la dose.

Aussi, ils ne permettent pas d'ajustement posologique des NACO en routine.

La mesure des différentes activités inhibitrices (Anti-IIa ou Anti-Xa) reste intéressante mais peut être insuffisante car on mesure une activité inhibitrice et non pas les concentrations plasmatiques des médicaments. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, la méthode de référence reste la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse qui détermine de façon directe, spécifique et plus sensiblement les concentrations de ces molécules.

Le paramètre biologique le plus important qui reste pour l'instant le seul juge est la fonction rénale avec sa détermination par la formule de Cockcroft et Gault.

Annuellement, il est nécessaire d'effectuer un bilan de la fonction rénale (plus fréquemment pour les sujets à risque et en cas d'hypovolémie ou de déshydratation), de la fonction hépatique et une Numération Formule Sanguine (NFS) avec un dosage de l'hémoglobine pour dépister un saignement (par exemple, chez les sujets à risque : > 75 ans, Insuffisance rénale, poids < 50 kgs, interactions médicamenteuses, pathologies à risque hémorragique). (31)

## C. Les différents essais cliniques des NACO dans la FA

### 1. RELY

#### a) Modalités

L'essai RELY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapY) est un essai de phase III réalisé entre décembre 2005 et mars 2009 dans 44 pays et 951 centres (dont la France qui a totalisé 177 patients). (32) (33)

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé entre la warfarine (avec un INR cible : 2-3), 1 fois par jour, en ouvert et 2 doses de dabigatran (110 et 150 mg), 2 fois par jour, en double aveugle. La durée médiane de traitement est de 2 ans.

Dans cette étude qui regroupe 18113 patients, les critères d'inclusion sont les patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire et au moins un facteur de risque d'AVC ( antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral ou d'Accident Ischémique Transitoire, une Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche < 40%, une insuffisance cardiaque symptomatique (stade II, III ou IV de la classification NYHA), une hypertension artérielle, un âge >65 ans associé à un diabète sucré ou à une coronaropathie ou à une Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, âge >75ans).

Les critères de non-inclusion sont :

- \* le sur-risque hémorragique (notamment en cas d'antécédents d'hémorragies intra-crâniennes, rachidiennes, rétropéritonéales ou intra-articulaires, d'hémorragies gastro-intestinales dans la dernière année, d'ulcère gastro-duodénal symptomatique ou documenté par endoscopie dans les 30 derniers jours)
- \* l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min)
- \* une pathologie hépatique évolutive (ASAT/ALAT ou PAL > 2N, hépatite A, B ou C active)
- \* un antécédent d'AVC sévère avec handicap dans les 6 derniers mois ou d'AVC récent
- \* des patients porteurs de valve cardiaque mécanique nécessitant une anticoagulation.

#### b) Résultats

##### ➤ Concernant la population analysée

Trois populations d'analyses ont été définies (Tableau XVII) :

- population randomisée (ITT) : tous les patients randomisés
- population traitée (= population de tolérance) : patients randomisés ayant pris au moins 1 dose du traitement
- population per protocole : patients randomisés ayant respecté le protocole (absence de violations majeures) et ayant pris le médicament lors de l'étude

pendant au moins 70% du temps (dans lequel ils étaient dans l'étude) ou 70% du temps précédant la survenue du critère principal.

**Tableau XVII : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses**

	Dabigatran 110mg 2 fois par jour	Dabigatran 150mg 2 fois par jour	Warfarine	Total
Population randomisée	6015 (100%)	6076 (100%)	6022 (100%)	18113 (100%)
Population traitée	5983 (99,5%)	6059 (99,7%)	5998 (99,6%)	18040 (99,6%)
Population per protocole	4821 (80,1%)	4797 (78,9%)	5112 (84,9%)	14730 (81,3%)

➤ Concernant les indications

Dans cette étude, le pourcentage moyen de temps passé dans la zone cible de l'INR pour les patients recevant de la warfarine est de 84,4% (la médiane étant de 67%)(Tableau XVIII).

**Tableau XVIII : Incidence de survenue d'un AVC ou d'une ES dans la population randomisée**

	Dabigatran 110mg 2 fois par jour (n=6015)	Dabigatran 150mg 2 fois par jour (n=6076)	Warfarine (n=6022)
AVC	171 (2,8%)	122 (2,0%)	186 (3,1%)
Embolie Systémique (ES)	15 (0,2%)	13 (0,2%)	21 (0,3%)

➤ Concernant les effets indésirables

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été plus élevé sous dabigatran (19-20,5%) que sous warfarine (15,7%)(Tableau XIX)(Tableau XX)(Tableau XXI).

**Tableau XIX : Incidence des hémorragies de tous types dans la population randomisée**

	Dabigatran 110mg 2 fois par jour (n=6015)	Dabigatran 150mg 2 fois par jour (n=6076)	Warfarine (n=6022)	Dabigatran 110mg 2 fois par jour vs Warfarine	Dabigatran 150mg 2 fois par jour vs Warfarine
Hémorragies majeures ou mineures	1754 (29,2%)	1993 (32,8%)	2166 (36,0%)	RR = 0,78 IC95% [0,73-0,83]	RR = 0,91 IC95% [0,85-0,96]
Hémorragies majeures	342 (5,7%)	399 (6,6%)	421 (7,0%)	RR = 0,80 IC95% [0,70-0,93]	RR = 0,93 IC95% [0,81-1,07]
Hémorragies majeures menaçant le pronostic vital	147 (2,4%)	179 (2,9%)	218 (3,6%)	RR = 0,67 IC95% [0,54-0,82]	RR = 0,80 IC95% [0,66-0,98]
Hémorragies mineures	1566 (26,0%)	1787 (29,4%)	1931 (32,1%)	RR = 0,79 IC95% [0,74-0,84]	RR = 0,91 IC95% [0,86-0,97]

**Tableau XX : Incidence des hémorragies intracrâniennes (dont les AVC hémorragiques) dans la population randomisée**

	Dabigatran 110mg 2 fois par jour (n=6015)	Dabigatran 150mg 2 fois par jour (n=6076)	Warfarine (n=6022)	Dabigatran 110mg 2 fois par jour vs Warfarine	Dabigatran 150mg 2 fois par jour vs Warfarine
Hémorragies intracrânienn es	27 (0,4%)	38 (0,6%)	90 (1,5%)	RR = 0,30 IC95% [0,19-0,45]	RR = 0,41 IC95% [0,28-0,60]
AVC hémorragique s	14 (0,2%)	12 (0,2%)	45 (0,7%)	RR = 0,31 IC95% [0,17-0,56]	RR = 0,26 IC95% [0,14-0,49]

**Tableau XXI : Incidence des hémorragies gastro-intestinales dans la population randomisée**

	Dabigatran 110mg 2 fois par jour (n=6015)	Dabigatran 150mg 2 fois par jour (n=6076)	Warfarine (n=6022)	Dabigatran 110mg 2 fois par jour vs Warfarine	Dabigatran 150mg 2 fois par jour vs Warfarine
Toute hémorragie gastro- intestinale	600 (9,9%)	681 (11,2%)	452 (7,5%)	RR = 1,35 IC95% [1,19-1,53]	RR = 1,52 IC95% [1,35-1,72]
Hémorragie majeure gastro- intestinale	134 (2,2%)	186 (3,1%)	125 (2,1%)	RR = 1,07 IC95% [0,84-1,36]	RR = 1,47 IC95% [1,17-1,85]
Menaçant le pronostic vital	67 (1,1%)	94 (1,5%)	57 (0,9%)	RR = 1,17 IC95% [0,82-1,67]	RR = 1,62 IC95% [1,17-2,26]

➤ Relatifs au dabigatran 110mg versus AVK

→sur les AVC-ES : non infériorité par rapport aux AVK

(1,50%/an versus 1,69%/an)

avec un Risque Relatif RR = 0,91 et IC95% [0,74-1,19]

→sur les hémorragies majeures : réduction significative par rapport aux AVK

(2,71%/an versus 3,36%/an)

avec un RR = 0,80 et IC95% [0,69-0,93]

→avec principalement, une réduction majeure des hémorragies intracrâniennes

(0,23%/an versus 0,74%/an)

avec un RR = 0,31 et IC95% [0,2-0,47]

→ainsi qu'une diminution significative des AVC hémorragiques

(0,12%/an versus 0,30%/an)

➤ Relatifs au dabigatran 150mg versus AVK

→sur les AVC-ES : réduction significative par rapport aux AVK

(1,11%/an versus 1,69%/an)

avec un RR = 0,66 et IC95% [0,53-0,82]

→sur les hémorragies majeures : non infériorité par rapport aux AVK  
(2,71%/an versus 3,36%/an)

avec un RR = 0,93 et IC95% [0,81-1,07]

→même si on observe une réduction significative des AVC hémorragiques  
(0,10%/an versus 0,30%/an)

→et une réduction significative des hémorragies intracrâniennes  
(0,30%/an versus 0,74%/an)

➤ Relatifs au dabigatran 150mg versus dabigatran 110mg

→sur les AVC-ES : réduction significative par rapport au dabigatran 110mg  
(1,1%/an versus 1,5%/an)

avec un RR = 0,7 et IC95% [0,56-0,86]

→sur les hémorragies majeures : augmentation significative par rapport au  
dabigatran 110mg

(3,4%/an versus 2,7%/an)

avec un RR = 1,16 et IC95% [1,00-1,34]

Grâce à ces différents résultats, le dabigatran a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication de la fibrillation auriculaire non valvulaire, à une dose de 150mg 2 fois par jour. Une réduction de posologie à 110mg 2 fois par jour est préconisée dans le cas d'une association au vérapamil (à cause de son effet inhibiteur de la gp-P) ou si il existe un risque hémorragique important (âge>80 ans, antécédents hémorragique, pathologies gastro-intestinales, insuffisance rénale modérée). (34)

Néanmoins, 2 données (relatives au dabigatran 110mg et 150mg versus la warfarine) sont à prendre en considération. Même si le dabigatran (quelque soit la dose) diminue significativement les saignements majeurs menaçant le pronostic vital:

→ sur le risque d'infarctus du myocarde (IDM) : augmentation par rapport à la warfarine mais cette différence n'est pas statistiquement significative et non liée à la posologie du dabigatran

. Dabigatran 110mg versus warfarine : 0,82%/an versus 0,64%/an

avec un RR = 1,29 et IC95% [0,96-1,75]

. Dabigatran 150mg versus warfarine : 0,81%/an versus 0,64%/an

avec un RR = 1,27 et IC95% [0,94-1,75]

→ sur les hémorragies gastro-intestinales : augmentation significative par rapport à la warfarine

1,5%/an versus 1%/an

Enfin, le principal effet indésirable du dabigatran est la dyspepsie, présente chez 11% des patients; alors que cette dyspepsie ne se manifeste que chez « seulement » 5,8% des patients traités par warfarine. Celle-ci peut s'expliquer par une augmentation de l'acidité gastrique liée à la présence d'acide tartrique dans la formulation galénique du Pradaxa®. (35)

### **c) Conclusion**

Grâce à cette étude et selon l'avis de la Commission de la Transparence en accord avec la Haute Autorité de Santé (HAS), le dabigatran etexilate présente :

.un Service Médical Rendu (SMR) important (modéré depuis janvier 2015) dans l'indication « la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire »

.mais une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau V par rapport aux AVK (c'est-à-dire sans amélioration par rapport aux AVK). (36)

## **2. ROCKET-AF**

### **a) Modalités**

L'essai ROCKET-AF (Rivaroxaban-once daily, Oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin-K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) est un essai de phase III réalisé entre décembre 2006 et septembre 2010 dans 45 pays et 1178 centres (dont 17 centres en France regroupant 90 patients). (32) (33)

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle entre le rivaroxaban 20mg, 1 fois par jour, si le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) > 50 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault ( si  $30 < \text{DFG} < 49$  mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault, diminution à une posologie journalière de 15mg) et la warfarine ( avec un INR cible : 2-3).

Dans cette étude qui regroupe 14264 patients, les critères d'inclusion sont les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire à plus haut risque thrombo-embolique (CHADS2 > 1, avec un score médian de 2,1), diagnostiquée sur la base de 2 épisodes symptomatiques de FA paroxystique ou persistante dont 1 épisode documenté par un ECG réalisé moins de 30 jours avant la randomisation.

Les critères de non-inclusion sont :

- \* le sur-risque hémorragique, notamment en cas d'antécédents d'hémorragies intracrâniennes, intra-oculaires, spinales, intra-articulaires ou d'hémorragies gastro-intestinales dans les 6 mois précédant l'inclusion
- \* l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min)
- \* une pathologie hépatique évolutive (ASAT/ALAT ou PAL > 2N, hépatite A, B ou C active)

- \* un antécédent d'AVC sévère invalidant dans les 3 derniers mois ou d'AVC récent
- \* des patients porteurs de valve cardiaque mécanique nécessitant une anticoagulation

### **b) Résultats**

#### ➤ Concernant la population analysée

Trois populations d'analyses ont été définies (Tableau XXII) :

- population randomisée (ITT) : tous les patients randomisés
- population traitée (= population de tolérance) : patients randomisés ayant pris au moins 1 dose du traitement
- population per protocole : patients randomisés ayant respecté le protocole (absence de violations majeures) et ayant pris le médicament lors de l'étude pendant au moins 70% du temps (dans lequel ils étaient dans l'étude) ou 70% du temps précédant la survenue du critère principal.

**Tableau XXII : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses**

	Rivaroxaban 20mg par jour	Warfarine	Total
Population randomisée	7131 (100%)	7133 (100%)	14264 (100%)
Population traitée	7111 (99,7%)	7125 (99,9%)	14236 (99,8%)
Population per protocole	7008 (98,3%)	7046 (98,8%)	14054 (98,5%)

#### ➤ Concernant les indications

Dans cette étude, le pourcentage moyen de temps passé dans la zone cible de l'INR pour les patients recevant de la warfarine est de 55,16% (la médiane étant de 57,83%)(Tableau XXIII).

La durée moyenne de traitement dans le groupe rivaroxaban est de 572 jours (la médiane étant de 589 jours) alors que celle dans le groupe warfarine est de 580 jours (la médiane étant de 593 jours).

**Tableau XXIII : Incidence de survenue du 1er des 2 événements suivants : AVC (ischémique ou hémorragique) ou ES hors SNC dans la population randomisée**

	Rivaroxaban 20mg par jour (n = 7131)	Warfarine (n = 7133)	Rivaroxaban 20mg par jour vs Warfarine
AVC ou ES	150 (2,1%)	171 (2,4%)	RR = 0,88 IC95% [0,74-1,03]

Remarque : Dans le sous-groupe des patients ayant une insuffisance rénale modérée (30ml/min < Clairance créatinine < 60ml/min), l'efficacité chez les patients recevant 15mg par jour de rivaroxaban a été similaire à celle observée chez les patients recevant 20mg par jour de rivaroxaban.

➤ Concernant les effets indésirables

Le taux d'arrêts de traitement a été important et similaire entre les 2 groupes : 2520 arrêts dans le groupe rivaroxaban (35,44%) et 2468 dans le groupe warfarine (34,64%)(Tableau XXIV).

**Tableau XXIV : Incidence de survenue d'hémorragies majeures dans la population traitée**

	Rivaroxaban 20mg par jour (n = 7111)	Warfarine (n = 7125)	Rivaroxaban 20mg par jour vs Warfarine
Hémorragies majeures	395 (5,55%)	386 (5,42%)	RR = 1,04 IC95% [0,90-1,20]
Hémorragies intracrâniennes	55 (0,77%)	84 (1,18%)	RR = 0,67 IC95% [0,49-0,91]
Hémorragies gastro-intestinales	80 (1,13%)	60 (0,84%)	

La Commission de transparence affirme que la tolérance hépatique a été similaire entre le rivaroxaban et la warfarine après un suivi médian de 2 ans.

→ sur le risque d'AVC-ES : non infériorité par rapport aux AVK

(2,12%/an versus 2,42%/an)

avec un RR = 0,88 et IC95% [0,75-1,03]

→sur les hémorragies majeures : non infériorité par rapport aux AVK

(3,60%/an versus 3,45%/an)

avec un RR = 1,04 et IC95% [0,90-1,20]

→avec, en tant que points positifs, une diminution significative du taux d'hémorragie intracrânienne par rapport aux AVK

(0,49%/an versus 0,74%/an)

avec un RR = 0,67 et IC95% [0,47-0,94]

→une réduction significative des AVC hémorragiques

(0,26%/an versus 0,44%/an)

→une diminution significative sur les hémorragies majeures menaçant le pronostic vital

(0,24%/an versus 0,48%/an)

→mais, en tant que points négatifs, une augmentation significative majeure des hémorragies gastro-intestinales par rapport aux AVK

(3,15%/an versus 2,16%/an)

→et une majoration des saignements (principalement du tractus gastro-intestinal) entraînant une baisse de l'hémoglobine > 2g/L et nécessitant une transfusion

(0,019%/an versus 0,044%/an)

Grâce à ces différents résultats, le rivaroxaban a donc reçu l'AMM pour traiter la fibrillation auriculaire non valvulaire à une dose fixe de 20mg en prise unique journalière si le DFG > 50 mL/min et à une dose fixe de 15mg en prise unique journalière si 15 < DFG < 49mL/min. (37)

Cette dose unique journalière est intéressante dans ce cadre de traitement au long cours et à visée préventive. En effet, concernant le dabigatran etexilate et l'apixaban, la nécessité de prendre 2 comprimés par jour peut poser un problème d'observance.

### **c) Conclusion**

Grâce à cette étude et selon l'avis de la Commission de la Transparence en accord avec la Haute Autorité de Santé (HAS), le rivaroxaban présente :

.un Service Médical Rendu (SMR) important dans l'indication « la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire »

.mais une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau V par rapport aux AVK (c'est-à-dire sans amélioration par rapport aux AVK). (38)

### **3. ARISTOTLE**

#### **a) Modalités**

L'essai ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) est un essai de phase III réalisé entre décembre 2006 et mai 2011 dans 1034 centres répartis dans 40 pays dont 7 centres en France. (32) (33)

Il s'agit d'une étude randomisée en 2 groupes parallèles, en double aveugle et double placebo, entre l'apixaban 5mg 2 fois par jour (ou 2,5mg 2 fois par jour chez les patients considérés à risque hémorragique élevé) et la warfarine (avec un INR cible : 2-3).

Dans cet essai qui regroupe 18201 patients, les critères d'inclusion sont identiques à ceux de l'essai RELY.

Les critères de non-inclusion sont :

- × le risque hémorragique accru pouvant contre-indiquer le traitement anticoagulant
- × l'insuffisance rénale sévère définie par une créatininémie > 221µM ou une clairance à la créatinine < 25mL/min.
- × le traitement concomitant par acide acétylsalicylique (>165mg/jour) ou associant acide acétylsalicylique et thiénoopyridine.

#### **b) Résultats**

##### ➤ Concernant la population analysée

Trois populations d'analyses ont été définies (Tableau XXV) :

- population randomisée (ITT) : tous les patients randomisés
- population traitée (= population de tolérance) : patients randomisés ayant pris au moins 1 dose du traitement
- population per protocole : patients randomisés ayant respecté le protocole (absence de violations majeures) et ayant pris le médicament au cours de l'étude pendant au moins 70% du temps de l'étude ou 70% du temps précédant la survenue du critère principal.

**Tableau XXV : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses**

	Apixaban 5mg 2 fois par jour	Warfarine	Total
Population randomisée	9120 (100%)	9081 (100%)	18201 (100%)
Population traitée	9088 (99,6%)	9052 (99,7%)	18140 (99,7%)
Population per protocole	8518 (93,4%)	8475 (93,3%)	16993 (93,3%)

➤ Concernant les indications

Dans cette étude, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique cible chez les patients randomisés dans le groupe Warfarine est de 66% (Tableau XXVI).

**Tableau XXVI : Incidence de survenue d'un AVC ou d'une ES dans la population randomisée**

	Apixaban 5mg 2 fois par jour (n = 9120)	Warfarine (n = 9081)
AVC ou ES	212 (2,32%)	265 (2,92%)

Il est à noter que la réduction de doses à 2,5mg 2 fois par jour concernent 4,6% des patients. Les résultats sur le critère principal d'efficacité chez les patients à risque hémorragique accru (âge>75 ans, insuffisance rénale sévère) sont homogènes avec ceux observés dans la population globale de l'étude.

➤ Concernant les effets indésirables

La proportion de patients ayant interrompu le traitement avant la fin de l'étude ( plus de 25% des patients) a été plus faible dans le groupe apixaban (25,3%) que dans le groupe warfarine (27,5%)(Tableau XXVII).

**Tableau XXVII : Incidence de survenue d'accidents hémorragiques et d'IDM dans la population randomisée**

	Apixaban 5mg 2 fois par jour (n = 9120)	Warfarine (n = 9081)	Apixaban 5mg 2 fois par jour vs Warfarine
AVC hémorragiques	40 (0,44%)	78 (0,86%)	RR = 0,51 IC95% [0,35-0,75]
IDM	90 (0,99%)	102 (1,12%)	RR = 0,88 IC95% [0,66-1,17]

On peut donc en conclure que le taux annuel d'AVC hémorragiques est significativement plus faible dans le groupe Apixaban que dans le groupe Warfarine.

Néanmoins, la différence entre ces 2 groupes n'est pas significative concernant le taux annuel d'IDM.

→sur les AVC-ES : réduction significative de 21% du risque relatif annuel de l'incidence des AVC et ES par rapport aux AVKs

(1,27%/an versus 1,60%/an)

avec un RR = 0,79 et IC95% [0,66-0,95]

→sur les hémorragies majeures : réduction significative du risque relatif annuel de 31% par rapport à la warfarine

(2,13%/an versus 3,09%/an)

avec un RR = 0,69 et IC95% [0,6-0,8]

grâce aux réductions associées :

→des hémorragies intracrâniennes

(0,3%/an versus 0,8%/an)

avec un RR = 0,42 et IC95% [0,30-0,58]

→des hémorragies extracrâniennes

(1,8%/an versus 2,3%/an)

avec un RR = 0,79 et IC95% [0,68-0,93]

→et des AVC hémorragiques

(0,24%/an versus 0,47%/an)

De plus, l'Apixaban semble présenter deux principaux avantages par rapport aux AVK.

On observe une réduction de la mortalité toute cause : réduction significative du risque relatif annuel du taux de décès de 11% par rapport aux AVK

(3,52%/an versus 3,94%/an)

avec un RR = 0,89 et IC95% [0,80-0,99]

Mais aussi, il semblerait qu'il n'y aurait pas d'augmentation du taux d'hémorragies gastro-intestinales par rapport aux AVK, et cela diffère aussi des 2 molécules précédemment présentées. (39)

### **c) Conclusion**

Grâce à cette étude et selon l'avis de la Commission de la Transparence en accord avec la Haute Autorité de Santé (HAS), l'apixaban présente :

.un Service Médical Rendu (SMR) important dans l'indication « la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire »

.mais une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau V par rapport aux AVK (c'est-à-dire sans amélioration par rapport aux AVK). (40)

**Remarque** : L'étude AVERROES, qui comparait l'apixaban à l'acide acétylsalicylique, a été arrêtée rapidement en raison de preuves d'une réduction des AVC et ES associée à un profil de sécurité d'emploi acceptable.

## **4. Comparaisons indirectes**

Au total, 50578 patients ont été inclus dans ces 3 études (RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE) visant à étudier les principales caractéristiques des 3 NACOs (respectivement Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban) dans l'indication de la fibrillation auriculaire non valvulaire. (41) (42)(Tableau XXVIII)

**Tableau XXVIII : Principales caractéristiques des patients dans les différentes études**

Caractéristiques	RELY N = 18113	ROCKET-AF N = 14264	ARISTOTLE N = 18201
Age (années)	71,5 ± 8,7	73 (65-78)	69,1 ± 9,61
Femmes (%)	36,4	39,7	35,3
Score moyen CHADS <sub>2</sub>	2,2	3,5	2,1
Score CHADS <sub>2</sub> > 3 (%)	32,5	87	30,2
Antécédents d'AVC, d'AIT et d'ES (%)	20	54,8	19,7
Insuffisance cardiaque (%)	32	32,5	35,4
Diabète (%)	23,3	40	24,9
HTA traitée	78,9	90,5	87,6

Des remarques sont toutefois nécessaires quant à la méthodologie de ces différents essais :

1. Les patients inclus dans l'essai ARISTOTLE avaient un risque d'AVC et un risque hémorragique moindre que celui des patients inclus dans l'essai ROCKET-AF.

L'étude ROCKET-AF a inclus des malades de caractéristiques plus représentatives de la population cible.

2. Les essais ROCKET-AF et ARISTOTLE sont réalisés en double aveugle alors que l'essai RELY est réalisé en ouvert : la comparaison en ouvert conduit à une surestimation de l'efficacité de la molécule et à une sous-estimation du risque hémorragique. Ce « biais » a donc été corrigé. Il en résulte tout de même qu'il n'y a pas de différence significative sur l'incidence des AVC et ES entre l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran etexilate 150mg. (Par contre, l'apixaban serait supérieur sur le dabigatran 110mg (OR = 0,65 et IC95% [0,45-0,95])).

Néanmoins, l'apixaban aurait un risque moindre aussi bien sur le dabigatran 150mg que sur le rivaroxaban concernant :

- les événements hémorragiques majeurs
- les hémorragies gastro-intestinales
- l'infarctus du myocarde
- le pourcentage d'arrêts de traitement (Tableau XXIX)

**Tableau XXIX : Comparaisons indirectes entre les NACO dans certaines situations**

	Apixaban vs Dabigatran 150mg		Apixaban vs Rivaroxaban	
	Odds Ratio (OR)	IC95%	Odds Ratio (OR)	IC95%
Hémorragies majeures	0,74	[0,61-0,90]	0,67	[0,55-0,82]
Hémorragies gastro-intestinales	0,58	[0,40-0,83]	0,6	[0,43-0,84]
IDM	0,62	[0,41-0,96]	Absence de données	Absence de données
Arrêts de traitements	0,64	[0,57-0,71]	0,83	[0,75-0,92]

Ces différentes études présentent un certain nombre de limites :

- l'utilisation de la warfarine comme AVK de référence car il s'agit de l'AVK le mieux connu (le plus étudié) et le plus utilisé outre-Atlantique alors qu'en France, l'AVK le plus utilisé est la fluindione (Préviscan®). Même si ils appartiennent à une même famille thérapeutique, ils n'appartiennent pas à la même classe chimique
- la proportion limitée de patients très âgés (>80 ans) et de traitements concomitants
- l'effectif réduit de patients français. Cela peut paraître anodin mais selon le registre « Prefer in AF », étude observationnelle et prospective sur un an menée dans 5 pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni) sur 7243 patients en FA, il s'avère que le patient français est un peu plus âgé que ses voisins européens (73 ans en moyenne) mais avec moins de comorbidités :
  - ✓ 63,8% d'hypertendus (82% en Allemagne)
  - ✓ 16,8% de diabétiques (31,2% en Allemagne)
  - ✓ 10% d'insuffisants rénaux (15% en Allemagne)
  - ✓ 18% d'insuffisants coronariens (29,6% en Allemagne)

Néanmoins, le patient français présente un risque d'AVC assez élevé.

- la persistance à moyen et long terme de ce traitement n'est pas garantie

## V. Cas pratiques

### A. Les données actuelles

Les modalités de prescription sont relativement bien décrites sachant qu'à la différence des NACO, les AVK n'agissent qu'après un certain délai car ils n'ont pas d'action sur les facteurs circulants déjà synthétisés.

Les caractéristiques des différents anticoagulants oraux, utiles dans la gestion des situations à risque sont décrites dans le tableau suivant (Tableau XXX).

**Tableau XXX : Caractéristiques principales des différents anticoagulants oraux**

	Anti-Xa direct : Xarelto® Ki = 0,4 +/- 0,02 nM	Anti-IIa direct : Pradaxa® Ki = 4,5 +/- 0,02 nM	AVK
Administration	Orale	Orale	Orale
Surveillance biologique	Non	Non	+++
Apparition/Disparition de l'activité	2h / 14h	1h30 / 12h	3 jours
Antidote spécifique	Oui	En cours de développement	Oui
Antidote non spécifique	Oui	Oui	Oui

#### 1. Relais

##### a) Relai AVK → AOD

- arrêt de l'AVK et instauration du rivaroxaban dès que l'INR <3 (en pratique, il vaut mieux le débiter dès que l'INR <2 pour éviter un sur-risque hémorragique)
- arrêt de l'AVK et instauration du dabigatran etexilate ou de l'apixaban dès que l'INR < 2

##### b) Relai AOD → AVK

###### a) Dabigatran

Administration conjointe du dabigatran avec l'AVK pendant 2 jours (si 30mL/min < Clairance de la créatinine < 50mL/min) ou 3 jours (en cas d'insuffisance rénale

légère ou absente). Attention toutefois à attendre 48 heures après la dernière prise de dabigatran pour que l'INR soit interprétable.

b) Rivaroxaban

Administration conjointe avec l'AVK jusqu'à ce que l'INR > 2. L'avantage ici est que la mesure de l'INR peut être effectuée juste avant la prise éventuelle de cet anti-Xa car l'INR est interprétable seulement 24 heures après la dernière prise de rivaroxaban.

c) Apixaban

Pas de recommandations spécifiques mais arrêt du NACO et prise de l'AVK lors de la dose suivante. Cette situation tend à se généraliser avec les autres NACO.

**c) Oubli**

La dose oubliée peut être prise dans un délai de :

- 6 heures pour le Pradaxa® et l'Eliquis®
- 12 heures pour le Xarelto®

En dehors de ces délais, il ne faut en aucun cas doubler la dose lors de la prise suivante.

**2. Prise en charge des saignements sous AVK**

**a) Quelques chiffres**

Le risque de saignements avec la warfarine et ses conséquences demeurent significatives. L'incidence des saignements intracrâniens et rétropéritonéaux menant à une hospitalisation, transfusion ou même la mort avec l'utilisation thérapeutique de warfarine s'échelonne de 0 à 16%/an, et l'incidence annuelle d'hémorragies fatales de 0 à 3%.

De nombreuses études ont démontré que les patients sous warfarine avant tout acte chirurgical sont à haut risque mortel, principalement du au risque hémorragique. En plus, une méta-analyse a démontré que l'incidence des hémorragies majeures était corrélée au niveau d'anticoagulation réalisé, avec un saignement augmenté d'un facteur 1,43 (IC95% : [0,96-2,13]) pour chaque élévation de l'INR de 0,5.

Les procédures à faible risque hémorragique correspondent aux procédures induisant des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés, ce qui inclut la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique et certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive... Les autres procédures invasives sont donc considérées à risque hémorragique élevé. Sans oublier les risques liés au patient (antécédents, médicaments interférant avec l'hémostase, existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise). (43)

**b) Les solutions en cas d'hémorragies non graves**

Dans les situations non urgentes (INR<5 ou saignements excessifs) :

- arrêt temporaire de la warfarine et réajustement du dosage guidé par les valeurs de l'INR

- recherche l'origine du saignement s'il existe
- entreprendre des mesures hémostatiques

Si ces mesures sont insuffisamment efficaces, administration de vitamine K1 (phytonadione) comme antidote. Comme la warfarine interfère avec le métabolisme et la synthèse de la vitamine K, l'administration orale ou parentérale de la vitamine K peut contrecarrer les effets de la warfarine (Tableau XXXI). L'administration orale de vitamine K peut normaliser un INR sous 24 heures. (44)

**Tableau XXXI : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible**

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible > 3 (fenêtre entre 2,5 et 3,5 ou entre 3 et 4,5)
INR < 4	Pas de saut de prise  Pas d'apport de vitamine K	
4 < INR < 6	Saut d'une prise  Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise  Pas d'apport de vitamine K
6 < INR < 10	Arrêt du traitement par AVK  1 à 2 mg de vitamine K par VO (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise  Avis spécialisé recommandé pour discuter d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par VO (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR > 10	Arrêt du traitement par AVK  5 mg de vitamine K par VO (½ ampoule buvable forme adulte)	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandée

Dans tous les cas, il faut rechercher la cause de cette hémorragie et un contrôle régulier de l'INR est indispensable.

### c) *Les solutions en cas d'hémorragies graves*

Dans les événements d'hémorragies majeures, ou de saignements mettant en jeu le pronostic vital, ou une overdose de warfarine (INR>20), l'injection IV de vitamine K peut être utilisée pour obtenir un effet d'antidote plus rapide envers les effets anticoagulants de la warfarine, pouvant normaliser un INR sous 4 à 6 heures. Mais attention, il a été remarqué que l'utilisation thérapeutique de fortes doses de vitamine K peut conduire à une résistance de la warfarine pour plusieurs jours. Aussi, le risque d'une réponse anaphylactique par voie IV de la vitamine K, bien que rare, peut être réduit par de faibles doses ou un débit de perfusion plus faible.

Dans les cas sévères où les saignements mettent en jeu le pronostic vital comme les hémorragies intracrâniennes, quand l'antidote doit avoir un effet rapide, la vitamine K IV seule serait trop lente. En effet, le délai d'action est prolongé puisqu'il faut que les différents facteurs de coagulation déficitaires soient resynthétisés (demi-vie entre 6 heures pour le FVII et 2 ou 3 jours pour les facteurs II et X).

Le PFC et les préparations de facteurs de la coagulation tel que le complexe prothrombinique (PPSB) peuvent être utilisés pour remplacer les facteurs vitamine K dépendant et aider à la coagulation. La perfusion de PFC mène cependant à des risques d'infections, de surcharge volémique et de réactions allergiques. Selon les recommandations de bonne pratique de l'ANSM, les apports de PFC doivent se limiter aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité du CCP.

Le PPSB peut rapidement être reconstitué et administré pour délivrer des fortes concentrations de facteurs de la coagulation, plus rapidement que le PFC, et avec moins de risque infectieux. De ce fait, le PFC n'est plus recommandé pour antagoniser les effets des AVK, selon la HAS 2008. De plus, le PPSB va permettre d'apporter directement les facteurs déficitaires et donc de restaurer l'hémostase dans les minutes qui suivent.

Comme les études concernant le rFVIIa sont limitées, les notions actuellement insuffisantes relatives à l'intensité, la durée de la correction et la dose optimale de rFVIIa requise ne permettent de valider l'utilisation de cette molécule en tant qu'antidote de la warfarine.

Le tableau 22 compare ces différents antidotes non spécifiques. (45)

Différentes recommandations nationales ont alors été publiées :

- Selon la HAS de 2008 :
  - Arrêt de l'AVK
  - Vitamine K et PCC en urgence sans attendre le résultat de l'INR d'admission

Vitamine

- ✓ Vitamine K 10 mg par VO ou en IV lente (pour prévenir le risque d'anaphylaxie)
- ✓ PCC à 25 UI/kg d'équivalent F IX en IV à 4 mL/min

**N.B.** : L'administration conjointe du PCC et de la vitamine K est nécessaire pour antagoniser complètement et durablement les effets des AVK lors d'hémorragies graves.

Assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypervolémie, transfusion de culots globulaires, etc...)

INR à + 30 min puis toutes les 6 à 8 heures puis 1 fois par jour.

- Selon l'American Heart Association :
  - Vitamine K en IV (absence de spécification de doses)
  - PPSB ou rFVIIa (absence de spécification de doses)
  
- Selon l'American College of Chest Physicians :
  - vitamine K IV à 10mg
  - PPSB (absence de spécification de doses)
  - rFVIIa en alternative du PPSB
  
- Selon l'European Union Stroke Initiative :
  - Vitamine K IV/VO : 5 à 10mg en 1 ou 2 doses
  - PFC : 10 à 40 mL/kg
  - PPSB : 10-50 UI/kg à répéter jusqu'à INR < 1,5 (Tableau XXXII)

Mais la notion la plus importante chez les patients présentant une hémorragie intracérébrale sous AVK est que la correction de l'INR sera d'autant plus efficace que le temps entre le diagnostic et la prise en charge est court.

**Tableau XXXII : Avantages et inconvénients des antidotes non spécifiques**

	Avantages	Inconvénients
Vitamine K	Effets plus longs que le PFC ou le PPSB qui présentent des demi-vies relativement courtes	Met environ 6 heures à atteindre la concentration thérapeutique après administration IV
Plasma Frais Congelé (PFC)		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Courte durée d'action</li> <li>. Comme un gros volume est requis (20-40 mL/kg), risque de surdosage intravasculaire et arrêt cardiaque</li> <li>. Compatibilité ABO doit être testée</li> <li>. Doit être décongelé avant utilisation thérapeutique</li> <li>. Risques identiques aux transfusions sanguines (infections, réactions allergiques)</li> <li>. Le taux de FIX reste bas malgré la correction normale des autres facteurs</li> </ul>
PPSB (en Europe et au Canada : FII, FVII, FX et FIX aux USA : FII, FX et FIX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Corrige l'INR plus vite que le PFC</li> <li>. Nécessite de plus faibles volumes que le PFC</li> <li>. Absence de test de compatibilité et de décongélation</li> <li>. Évite les risques et délais associés au PFC</li> </ul>	Augmente le risque de thromboses
rFVIIa		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Peu d'études pour faciliter son utilisation thérapeutique</li> <li>. Demi-vie courte nécessitant des doses répétées</li> <li>. Coût important</li> </ul>

### 3. Conduite à tenir lors de situations critiques sous AVK

#### a) *En cas de chirurgie programmée*

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le relai pré et postopératoire des AVK par héparines est recommandé chez les patients à haut risque thromboembolique, défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.

Chez ces patients, l'INR est déterminé 7 à 10 jours avant la date de la chirurgie. Si l'INR se situe dans la fourchette thérapeutique :

J-5 : dernière prise de l'AVK

J-4 : pas d'AVK

J-3 : HBPM à doses curatives en SC ou HNF en SC le soir

J-2 : HBPM en SC 2 fois/jour ou HNF en SC 2 à 3 fois/jour

J-1 : hospitalisation

- HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou

- HNF en SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention

(si INR > 1,5 à J-1, 5 mg de vitamine K par VO)

J0 : chirurgie

H+6 : reprise des HBPM

J+1 : reprise de l'AVK

Arrêt de l'héparine après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle

Dans les autres cas, c'est-à-dire chez des patients sans principal risque thromboembolique, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relai préopératoire. Néanmoins, l'anticoagulation est reprise dans les 24 à 48 heures en postopératoire.

#### b) *En cas de chirurgie urgente*

Si la seule vitamine K permet d'atteindre le seuil hémostatique :

- 5 à 10 mg de vitamine K, par voie entérale de préférence
- Pas d'utilisation de PPSB nécessaire
- INR toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention

Si le seuil hémostatique n'est pas atteint par la seule administration de vitamine K, la mesure de l'INR rapprochée est indispensable:

- PPSB + 5 mg de vitamine K, si possible par voie entérale
- Mesure de l'INR 30 minutes après et avant l'acte chirurgical
- Mesure de l'INR 6 à 8 heures après l'administration du PPSB

## **B. Prise en charge des saignements sous NACO**

### **1. Etat des lieux**

#### **a) Comparaisons AVK/NACO**

Depuis plus de 60 ans, les AVK à long terme tendent à réduire significativement les événements thromboemboliques liés à la FA. Cependant, nous avons vu que ces médicaments présentent de nombreux risques et effets indésirables, notamment l'augmentation du risque de saignement majeur avec des hémorragies intra-crâniennes responsables du pourcentage le plus élevé de la morbi-mortalité médicament-induit.

Par exemple, 1% de la population française est traitée par AVK et 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17000 hospitalisations par an dont plus de la moitié sont évitables.

D'où le développement d'une nouvelle génération d'anticoagulants oraux : les NACO, inhibiteurs directs de la thrombine (FIIa) ou du FXa.

L'anti-IIa et les anti-Xa participant à préserver l'hémostase cérébrale, les différents essais cliniques suggèrent que les NACO présentent l'avantage de moins d'effets indésirables intracrâniens par rapport à la warfarine, au regard des taux de saignements majeurs.

Les hypothèses actuelles suggèrent que les NACO, par rapport à la warfarine, peuvent maintenir l'hémostase dans un seuil critique en ciblant un seul facteur de la cascade de coagulation (thrombine ou FXa). Le FVII est préservé en utilisant ces agents et il est capable d'activer le facteur tissulaire présent en grande concentration dans le parenchyme cérébral. Cette étape particulière, que la warfarine altère, est critique pour l'initiation de la coagulation et permet de se prémunir des hémorragies incontrôlées.

L'autre hypothèse est la fixation réversible des inhibiteurs de la thrombine et du FXa à leur cible moléculaire, qui permet de préserver une certaine quantité active de thrombine et de FXa dans la circulation. Aussi, il est supposé que les 2 inhibiteurs sont incapables de franchir la Barrière HématoEncéphalique (BHE); c'est pourquoi ils auraient un minimum d'effets sur l'activité hémostatique dans le tissu cérébral.

Mais les complications majeures spontanées ne disparaissent pas mais sont, au mieux, réduites de moitié. (46)

#### **b) Les premiers gestes**

Il existe néanmoins des alternatives pour corriger la coagulation et maintenir le statut hémodynamique du patient selon les situations. L'avantage de ces nouvelles molécules est qu'elles présentent une demi-vie relativement courte. C'est pourquoi pour les saignements légers à modérés, ces molécules peuvent être simplement suspendues et des mesures compensatrices (surveillance du statut hémodynamique, transfusion sanguine et de produits sanguins, intervention chirurgicale, compression mécanique) doivent être mises en place pendant que le NACO est « éliminé » jusqu'à obtenir une coagulation qui se normalise en 24-48 heures.

Mais le simple fait d'arrêter l'administration du médicament ne suffit pas en situation hémorragique d'urgence.

Une prise en charge le plus tôt possible doit être entreprise pour identifier la source du saignement. L'attention doit être portée sur le maintien d'un flux urinaire adéquat devant un saignement sévère car une insuffisance rénale aiguë peut se développer et retarder significativement l'excrétion du NACO.

En situation d'urgence, la première étape est d'obtenir une évaluation quantitative de l'état d'anticoagulation du patient pour développer un plan rationnel de gestion. Cette titration est difficile en pratique car les tests mesurant les concentrations plasmatiques des NACO sont souvent indisponibles; à l'inverse de ce que l'on connaît avec les AVK. (47)

Les tests plus accessibles dans cette situation sont les mesures d'activité anti-Xa ou anti-IIa (Hémoclot®).

Les tests usuels (TP, TCA), bien que peu sensibles à l'effet des NACO, peuvent être intéressants et sont couramment utilisés. En effet, un TP(ou TCA) dans l'intervalle de normalité indique une concentration plasmatique du NACO à un taux résiduel faible proche du seuil de sécurité de 30ng/mL, admis comme compatible avec une prise en charge chirurgicale sans majoration du risque hémorragique, notamment en urgence.

### **c) Agents non spécifiques**

Pour contrer les effets anticoagulants des NACO, il existe des agents non spécifiques :

- le charbon activé : le dabigatran y répondrait mais que pour des doses récemment administrées (< 2 heures). Le caractère lipophile du dabigatran permet son adsorption au niveau intestinal et son élimination du plasma. Il peut être utilisé en urgence chez des patients ayant délibérément ou accidentellement ingéré une quantité inappropriée de dabigatran ou chez des patients avec un saignement mais ayant ingéré récemment une dose thérapeutique

- les concentrés de complexe prothrombinique activé Feiba® (aPCC) ou non activé Kanokad®, Octaplex®, Confidex® (PPSB)

- le rFVII (FVII recombinant) : le PPSB présenterait de meilleurs résultats que le rFVIIa puisque ce dernier fournit de petites quantités de thrombine. C'est pourquoi le rFVIIa n'est jamais envisagé en première intention.

Les rapports bénéfices/risques du PPSB, du Feiba® et du Novoseven® sont mal connus et leur utilisation reste hors AMM. Ces médicaments ne modifient pas l'élimination du NACO et cette antagonisation ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase. (48)

## **2. Conduite à tenir lors de situations critiques sous NACO**

### **a) En cas de chirurgie programmée**

Grâce à la courte demi-vie des NACO (environ 14h pour le dabigatran, 9h pour le rivaroxaban et 13h pour l'apixaban), cela facilite leur interruption rapide et leur réintroduction rapide après la chirurgie. Cet avantage théorique a été confirmé dans l'étude RE-LY, dans laquelle 46% des patients traités par dabigatran ont pu subir une intervention chirurgicale ou invasive sous 48 heures après avoir stoppé le dabigatran, comparé aux 11% seulement des patients traités par warfarine.

Pour gérer de manière optimale les patients avec une fibrillation auriculaire pendant la période péri-opératoire, il est nécessaire de mettre en balance le risque hémorragique et le risque thromboembolique.

Bien que les complications hémorragiques soient plus fréquentes que les complications thromboemboliques, le risque thrombo-embolique est plus important en post-opératoire à cause de l'activation du système de la coagulation et du stress hémodynamique. (27)

a) En cas d'absence de risque important

Intervention 12 heures après la dernière prise des NACO (pour ceux en 2 prises par jour) et 24 heures pour ceux en 1 prise journalière. Cette courte fenêtre thérapeutique est nécessaire afin d'éviter le pic plasmatique car absence d'agent de réversion validé.

Attention, aucun agent de réversion non spécifique (Feiba®, PPSB, Novoseven®) ne peut être recommandé à titre préventif, en l'absence de saignement. Ces agents ne peuvent être proposés qu'en sauvetage, que si l'hémorragie n'est pas contrôlée par des moyens habituels.

b) En cas de risque hémorragique faible

Arrêt 2 à 3 demi-vies avant l'intervention

- pour l'anti-IIa : 2 jours si  $Cl_{\text{créat}} > 50 \text{ mL/min}$  ou 3 jours si  $Cl_{\text{créat}} < 50 \text{ mL/min}$
- pour les anti-Xa : 1 jour si  $Cl_{\text{créat}} > 50 \text{ mL/min}$  ou 1 à 2 jours si  $Cl_{\text{créat}} < 50 \text{ mL/min}$

La reprise des NACO se fera alors, dans tous les cas, 24 heures après la chirurgie. On remarque également que, dans les 2 cas de figure précédents, l'utilisation de ces nouvelles molécules ne nécessite pas de relais avec héparines et permet donc d'éliminer leurs nombreux inconvénients.

c) En cas de risque hémorragique élevé

Arrêt 4 à 5 demi-vies avant l'intervention

- pour l'anti-IIa : 3 jours si  $Cl_{\text{créat}} > 50 \text{ mL/min}$  ou 4 à 5 jours si  $Cl_{\text{créat}} < 50 \text{ mL/min}$
- pour l'anti-Xa : 3 jours si  $Cl_{\text{créat}} > 50 \text{ mL/min}$  ou 3 à 4 jours si  $Cl_{\text{créat}} < 50 \text{ mL/min}$

La reprise du NACO se fera alors 48 à 72 heures après la chirurgie, avec un relai post-opératoire avec HBPM.

Il est à noter que le GIHP (AFSSAPS avril 2012) propose d'arrêter le NACO 5 jours avant l'intervention, avec un relais avec HBPM pour s'assurer de l'élimination complète du NACO. Ce geste est justifié par l'absence d'antidote.

d) En cas de risque thrombotique élevé

J-5 : Dernière prise du NACO

Relai par HBPM ou HNF :

- Première dose 12 heures après le NACO si celui-ci est administré 2 fois par jour
- Première dose 24 heures après le NACO si celui-ci est administré 1 fois par jour

Dernière administration HBPM : 24 heures avant la chirurgie

Dernière administration HNF : 12 heures avant la chirurgie

J0 : chirurgie

Reprise en post-opératoire par HNF ou HBPM

Reprise du NACO : Première dose 12 heures après la dernière administration d'HBPM

Attention à l'action très rapide des NACO : aucun chevauchement avec les héparines, quelque soit la dose d'héparines

### ***b) En cas de chirurgie urgente***

Nous avons vu précédemment que le seuil de sécurité de la concentration plasmatique du NACO pour pouvoir opérer est de 30 ng/mL. Par conséquent, si la concentration plasmatique du NACO est inférieure à 30 ng/mL, l'intervention est immédiatement réalisable.

Si la concentration plasmatique de dabigatran est supérieure à 400 ng/mL, le surdosage est clairement identifié et le risque hémorragique est majeur. Dans ce cas, la dialyse pourra être proposée avant la chirurgie. Cette technique n'est efficace que sur des molécules faiblement liées aux protéines plasmatiques et est utile pour éliminer le dabigatran et restaurer la coagulation en cas d'apparition d'insuffisance rénale aiguë. La durée de la dialyse permettant d'atteindre le seuil de 30 ng/mL, est longue en cas de surdosage (seulement 35% du dabigatran est fixé à l'albumine) : l'extraction du dabigatran peut passer de 62% en 2 heures à 68% en 4 heures.

Entre ces deux valeurs références, retarder l'intervention paraît la solution la plus raisonnable quand cela est possible. Ne pouvant pas déterminer avec précision le délai d'obtention de la valeur seuil de 30 ng/mL, un second dosage pourra permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention de cette concentration critique (Annexe 1). Mais attention, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée en cas d'insuffisance rénale sévère.

En situation d'urgence (quand la simple « attente » ne peut s'envisager), la chirurgie a bien lieu et on décidera d'antagoniser seulement dans le cadre curatif et non pas dans le cadre préventif car l'utilisation excessive d'antidotes non spécifiques expose les patients au risque thrombotique.

On peut alors utiliser le PPSB à une dose de 25-50 UI/kg ou le Feiba® à une dose de 30-50 UI/kg selon leur disponibilité respective. Si la première administration a été un échec, cette antagonisation est éventuellement renouvelable 1 fois, à 8 heures d'intervalle.

A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude sur l'utilisation de ces antidotes à fortes doses et le risque thrombotique.

Pour obtenir ces concentrations, il faut pouvoir disposer d'un dosage spécifique en dabigatran; ce qui, dans la pratique, n'est pas toujours accessible.

C'est alors qu'on utilise les tests biologiques usuels TP et TCA (Annexe 2).

Le TCA est allongé sous dabigatran mais mal corrélé à sa concentration pondérale lorsqu'elle est élevée mais l'avantage est qu'un TCA normal présente une valeur prédictive négative élevée. En effet, un TCA < 1,2 (ou TP > 70-80%) reflète une concentration plasmatique en dabigatran inférieure à 10 ng/mL.

Egalement, ces tests peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. C'est pourquoi, dans un second temps, on pourra recourir à l'analyse du temps de thrombine (TT) s'il est disponible. Sa normalité permet d'exclure la présence de dabigatran.

Hormis cette détermination par défaut qui ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques, la prise en charge ultérieure en urgence d'un patient traité par dabigatran reste identique à la démarche évoquée précédemment.

Pour le rivaroxaban, la prise en charge en urgence d'un patient reste identique aux schémas proposés pour le dabigatran. Néanmoins, il ne faut pas omettre que la dialyse n'est pas envisageable chez ces patients sous rivaroxaban (Annexe 3).

Concernant les tests usuels, le Temps de Quick (TQ) (duquel est dérivé le TP) est allongé proportionnellement à la concentration plasmatique du rivaroxaban. Un TQ < 1,2 équivaut à des concentrations plasmatiques de rivaroxaban environ égales à 50 ng/mL. Et un TQ compris entre 1,2 et 1,5 reflète des concentrations allant jusqu'à 150 ng/mL. (27)(Annexe 4)

### **c) *Prise en charge des hémorragies***

En termes d'efficacité et de sécurité, ces nouveaux médicaments ont démontré des profils comparables à la warfarine dans de nombreux essais cliniques.

L'hémorragie intracérébrale liée aux anticoagulants présente des hématomes avec des volumes initiaux plus grands (surtout quand l'INR>3) et des durées plus longues d'expansion d'hématomes par rapport à une hémorragie intracérébrale spontanée. Par conséquent, ils engendrent un pronostic plus grave avec un taux de mortalité plus grand de 50%. (49)

Le gros problème de ces NACO est l'absence d'antidote spécifique commercialisable pour antagoniser leur activité. De ce fait, il n'existe pas à l'heure actuelle des protocoles de traitement pour gérer les complications hémorragiques.

Dès lors, le GIHP s'est intéressé à la prise en charge des hémorragies, et plus particulièrement, des hémorragies graves définies selon les critères de la HAS 2008 (Annexe 5). 2 situations ont été évaluées selon la localisation de l'hémorragie :

- si l'hémorragie se situe dans un organe critique (intracérébral, sous-dural aigu, intra-oculaire,...), antagonisation immédiate par des agents comme le Feiba® ou le PPSB. La préférence irait plutôt au Feiba® qui présente l'avantage d'être utilisé à des doses faibles, ce qui pourrait limiter son risque thrombotique. (50)
- si autres hémorragies graves : 2 situations possibles selon la concentration plasmatique du NACO :

Si la concentration < 30 ng/mL (ou TCA < 1,2 et TP > 70-80%), pas d'antagonisation car l'hémorragie ne résulte pas du médicament. Si le geste hémostatique

est praticable (endoscopique, intravasculaire), il doit être privilégié quelque soit la concentration du NACO.

Si la concentration > 30 ng/mL (ou TCA > 1,2 et TP < 70-80%) et qu'aucun geste hémostatique n'est praticable, on utilise un agent hémostatique (Feiba®, PPSB), on optimise la réanimation.

De plus, pour le dabigatran, on peut envisager une épuration par hémodialyse avec suivi des concentrations plasmatiques des NACO.

Dans tous les cas, il faut savoir qu'aucune recommandation officielle n'existe à ce jour. C'est pourquoi la décision doit s'effectuer au cas par cas, doit être multidisciplinaire après un avis d'un hémostasien. (51)

### **3. Zoom sur l'andexanet : agent spécifique**

#### ***a) Les différentes phases***

Phase I : Étude menée par le laboratoire Portola sur 32 volontaires sains aux Etats-Unis

Les résultats de cette phase I n'ont pas relevé de problèmes de sécurité de l'antidote, le PRT 4445.

Phase II : Étude menée chez 27 sujets volontaires sains, qui recevaient un traitement anti-Xa (rivaroxaban ou apixaban).

Le but de cette phase II est d'évaluer la sécurité de diverses posologies de PRT 4445 associé à un anti-Xa pour déterminer la dose nécessaire à la réversion de l'effet anticoagulant de l'anti-Xa en situation d'urgence.

Les résultats de cette phase II sont qu'à faibles doses, chez des patients sous apixaban depuis 6 jours, 2 minutes après l'administration de l'antidote, 65% de l'activité anti-Xa était inhibée. Mais l'effet de l'antidote diminue rapidement: l'inhibition n'était plus que de 47% à 10 min, 29% à 30 min et 17% à 1 heure.

Avec la plus haute dose d'antidote testée, en 2 minutes, plus de 95% de l'activité anti-Xa de l'apixaban était inhibée.

L'antidote s'est donc montré capable d'inverser, et de façon dose-dépendante, l'activité anti-Xa plasmatique. Cette réversion s'accompagnant d'une normalisation rapide des tests de la coagulation, corrigeant l'allongement ex-vivo des temps de coagulation induit par les inhibiteurs. L'antidote empêche aussi la génération de thrombine induite par le facteur tissulaire et les tests d'hémostase standards.

Chez la souris, l'administration de l'antidote (après avoir reçu une administration de rivaroxaban) a réduit la perte sanguine de plus de 85% et a diminué le pic de l'activité anti-Xa de plus de 98%, le TP de plus de 74% et le TCA de plus de 66%. Il altère également la fraction non protéique liée de rivaroxaban dans le plasma de 26% (+/- 0,9%) à 0,5% (+/- 0,3%). Attention, le traitement de l'antidote seul n'a pas d'effet sur les saignements. (52)

Il s'agit donc d'un antidote dénué d'activité pro ou anticoagulante et qui n'interfère pas avec les fonctions du complexe prothrombinase.

Les principales observations effectuées pendant cette phase sont l'absence de thrombose, l'absence de réactions allergiques, l'absence d'apparition d'anticorps contre l'antidote ou le FX endogène. Le produit est même qualifié de « bien toléré » car aucun effet indésirable « grave » n'a été relevé. (53)

Phase III : ANNEXA-A® (Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of f-Xa Inhibitors – Apixaban) (du 03/10/14)

L'étude ANNEXA-A® évalue l'efficacité et la sécurité de l'antidote chez 33 volontaires sains (dont l'âge est supérieur à celui de ceux en phase I et en phase II).

Ces sujets sont traités par apixaban (5mg 2 fois par jour pendant 4 jours) puis randomisés selon un ratio 3:1 pour recevoir un bolus d'andexanet- $\alpha$  (400mg IV) ou de placebo. Les critères de l'étude sont les taux d'anti-FXa circulant libre et lié et la génération de thrombine.

Les résultats ont été transmis le 17/11/14 lors du congrès de l'AHA.

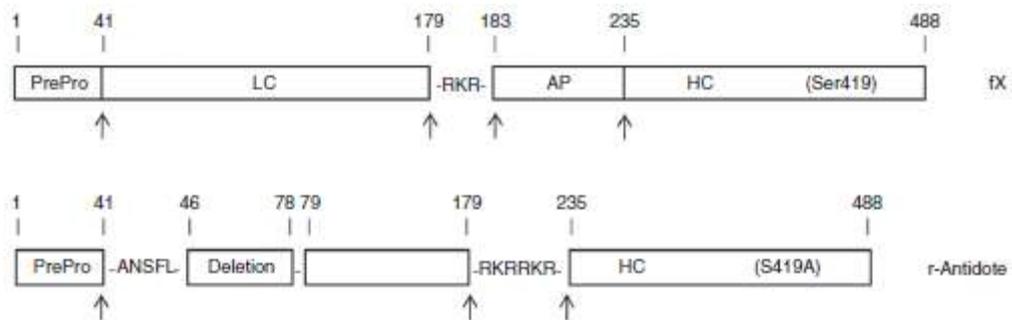
Par la suite, on évaluera l'activité de cet antidote sur les autres anti-Xa : le rivaroxaban, l'edoxaban (Lixiana®, Daiichi-Sankyo), le betrixaban mais aussi sur l'anti-Xa parentéral, le Lovenox® car l'andexanet- $\alpha$  peut également se lier à l'ATIII.

### **b) Structure de l'andexanet**

Appartenant au complexe prothrombinase, le FXa est l'enzyme clé responsable de la génération de thrombine dans le système vasculaire. Bien que le FXa en solution a une activité catalytique faible en clivant les substrats macromoléculaires de prothrombine, cette activité procoagulante est augmentée d'un facteur 300000 quand il est assemblé au FVa en présence de calcium dans le complexe prothrombinase.

L'andexanet- $\alpha$  est une protéine recombinante dérivée du FXa. Il est synthétisé sous sa forme mature et pas sous la forme d'un zymogène. Trois modifications mineures lui ôtent toute activité biologique enzymatique au sein de la cascade de coagulation:

- protéine avec un domaine Gla, de liaison membranaire acide  $\gamma$ -carboxyglutamique du FX naturel, manquant par suppression de 34 acides aminés de la chaîne légère du FX naturel et contenant 11 acides aminés GLA. L'antidote a donc un poids moléculaire plus faible par rapport au FX.
- le remplacement du peptide d'activation d'un Arg-Lys-Arg (RKR) en Arg-Lys-Arg-Arg-Lys-Arg (RKRRKR) assurant le lien entre la chaîne légère et la chaîne lourde
- une mutation d'une Sérine en Alanine dans le site actif en position 419 (S419A) pour éliminer la possibilité de générer de la thrombine causée par le clivage protéolytique de la prothrombine. Ce site actif muté a la capacité de lier le FVa et agit comme un inhibiteur compétitif vis-à-vis du complexe prothrombinase (Figure 15).



**Figure 15 : Structure moléculaire de l'andexanet**

Les modifications structurelles effectuées sur le FX pour produire l'antidote ont permis de conserver la « poche » du site actif de liaison pour permettre la liaison de petites molécules anti-Xa.

Mais l'affinité de la protéine Xa modifiée pour les molécules d'anti-Xa circulantes n'est pas altérée. Le PRT064445 peut donc interagir avec les inhibiteurs directs du FXa, s'y fixer et donc les neutraliser.

Il est également capable de se fixer sur les HBPM et le fondaparinux et de moduler ainsi l'activité indirecte de ces anti-Xa via l'ATIII, grâce à son site de liaison mimant le FX natif.

L'Andexanet- $\alpha$  est l'antidote anti-Xa développé par la société Portola, qui développe actuellement, en parallèle, un anti-Xa : le betrixaban. (52)

### **c) Conclusions**

La protéine recombinante a été exprimée dans sa forme fonctionnelle et peut ainsi être purifiée sous sa forme mature en culture cellulaire sans les activations supplémentaires par les FVIIa ou FIXa.

Les tests actuels visent à établir la possibilité d'une immunogénicité de ce variant protéique humain recombinant, chez des patients ayant eu recours de manière répétée à cet antidote. On a observé le développement d'anticorps spécifiques de l'antidote ou d'anticorps contre le FX (ou le FXa) natifs issus de réactions croisées.

Il a été prouvé que l'antidote se liait et neutralisait de manière rapide les anti-Xa chez les animaux traités en réduisant les concentrations plasmatiques des anti-Xa libres. Cependant, il est difficile d'extrapoler les données du modèle animal et d'estimer quelle dose d'antidote sera nécessaire chez les humains. (52)

Concernant le dabigatran, un antidote anti FIIa est en cours d'étude. Il s'agit de l'idarucizumab, un fragment d'anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran.

Après une première série d'études chez le volontaire sain, une étude pivot, appelée RE-VERSE AD® a été lancée en mai 2014 chez des sujets traités par dabigatran et dont l'anticoagulation doit être levée en urgence. Cette étude associe des centres dans 35 pays, dont la France.

D'après de très récentes informations, les résultats sont satisfaisants et cet antidote sera très prochainement commercialisé, fin de l'année 2015.

## C. Étude personnelle

Cette étude personnelle a pour objectif principal de connaître les raisons pour lesquelles les cardiologues choisissent de prescrire les NACO plutôt que les AVK ou inversement. Cette étude sur les NACO a été réalisée au sein d'un centre cardiologique de la Côte d'Opale : je l'ai donc baptisée « NACOPALE ».

### 1. Les modalités

Afin de corroborer toutes les observations faites auparavant, j'ai voulu m'intéresser aux prescriptions des NACO dans le cadre de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Pour cela, et sous conseils avisés du docteur Joseph Terrasi, j'ai pris contact avec le centre Cardiopale (Annexe 6).

Ce centre Cardiopale associatif regroupe des cardiologues hospitalo-libéraux, exerçant sur la Côte d'Opale. Cette structure a pour but principal d'assurer la formation médicale continue des cardiologues du littoral.

J'ai alors élaboré un questionnaire qui aborde les différents items évoqués dans la thèse et qui vont permettre d'évaluer les avantages et inconvénients de la prescription des NACO ainsi que les doutes et certitudes concernant ces nouvelles molécules (Annexe 7).

Les 2 premières questions permettent d'évaluer l'incidence des fibrillations auriculaires au sein d'une patientèle de cardiologues.

Les 4 questions suivantes sont posées dans le but de comparer les NACO par rapport aux AVK, selon les motivations personnelles des prescripteurs.

Les dernières questions sont plus spécifiques aux NACO et évaluent les avantages et inconvénients de ces molécules.

J'ai alors distribué une lettre de présentation avec le questionnaire aux différents praticiens.

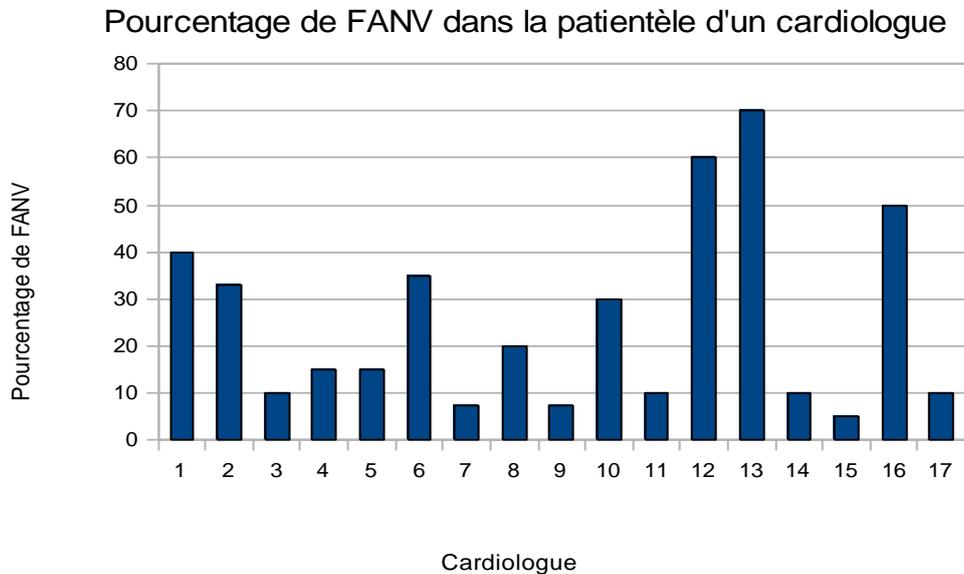
La lettre de présentation ainsi que le questionnaire sont présentés en page suivante.

Cette étude a regroupé 17 praticiens cardiologues.

## 2. Les résultats

Nous allons désormais décrire les différents résultats de chaque question posée.

► A la question 1 : **Avec quel pourcentage évaluez-vous la proportion de fibrillation auriculaire dans votre patientèle?**



La moyenne : 25,18%

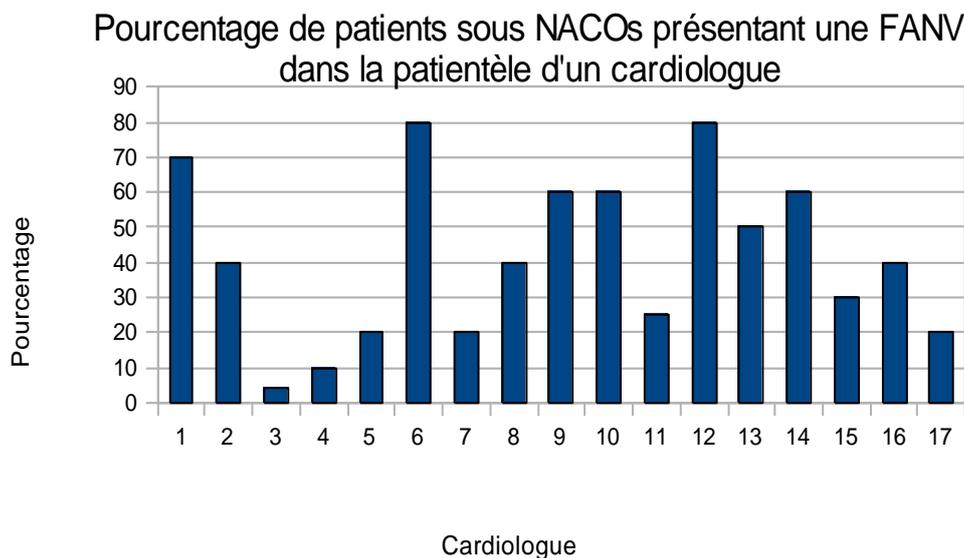
L'écart-type : 19,44%

La médiane : 15%

La valeur la plus basse : 5%

La valeur la plus élevée : 70%

► A la question 2 : **A quel pourcentage évaluez-vous vos patients sous NACO présentant une fibrillation auriculaire à l'instant T?**



La moyenne : 41,71%

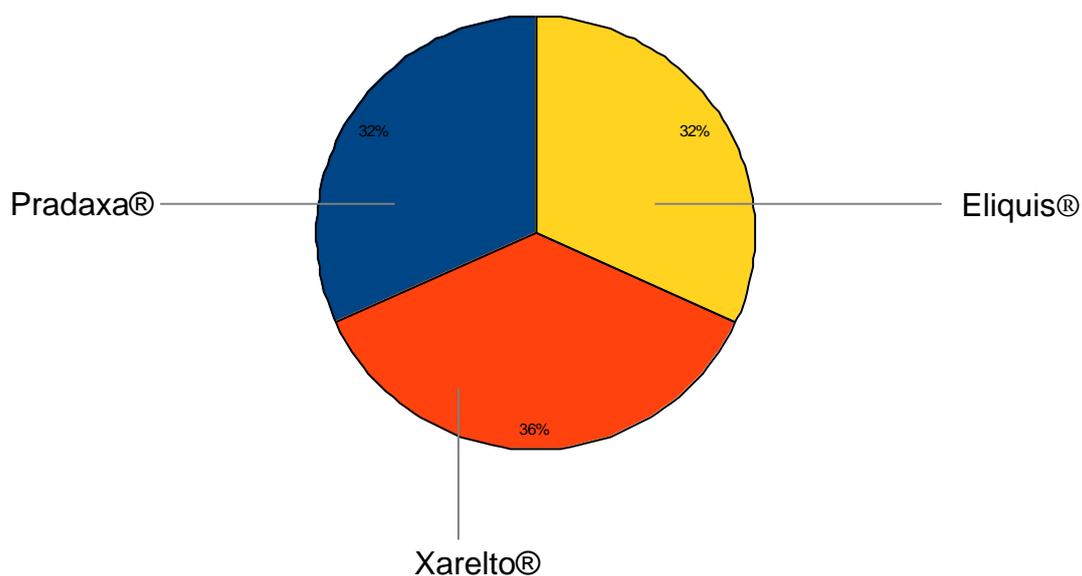
L'écart-type : 23,10%

La médiane : 40%

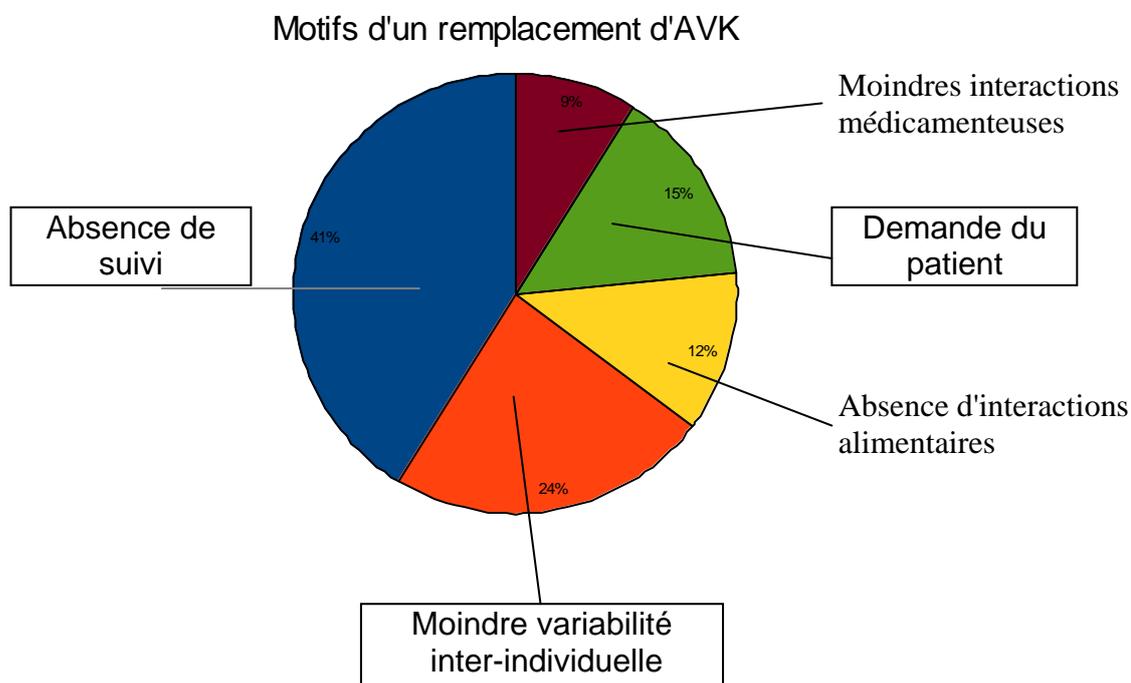
Valeur la plus basse : 4%

Valeur la plus haute : 80%

► A la question 3 : **Quel NACO prescrivez-vous le plus fréquemment dans le cadre de la fibrillation auriculaire ?**



► A la question 6 : **S'il s'agit d'un remplacement d'AVK, pour quels motifs?**



### 3. Les conclusions

D'après les résultats présentés précédemment, on remarque que le nombre de prescriptions des différents NACO ne diffère pas d'un NACO à l'autre (question 3).

Premièrement, tous les cardiologues sont en accord sur le fait que les NACO améliorent la qualité de vie du patient : les principaux arguments avancés sont le moindre stress par l'absence de dosage sanguin (43%), la simplicité de prise (14%) et l'efficacité supérieure (14%) de ces nouvelles molécules. On note également comme arguments positifs, selon les cardiologues, le risque hémorragique moindre, la meilleure observance au traitement et la stabilité augmentée de ces NACO.

Secondement, chaque prescripteur trouve un avantage à un NACO que ne présentent pas les deux autres :

- le Pradaxa® ayant été commercialisé en premier, l'expérience avec cette molécule est jugée plus grande avec une notion de recul plus importante quant à l'utilisation thérapeutique et à la fréquence des effets indésirables
- le Xarelto® ne nécessite qu'une seule prise quotidienne : il y aurait donc moins de problème d'observance. Néanmoins, dans NACOPALE, « seulement » 29% des cardiologues pensent qu'il existe une différence d'observance entre les différents NACO avec une meilleure adhérence au traitement pour l'unique prise quotidienne de Xarelto®
- l'Eliquis®, bien que dernière molécule arrivée sur le marché parmi les 3 présentées, présente une élimination rénale moindre avec donc un risque de surdosage moindre et une efficacité identique à celle observée avec les autres NACO.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la prescription de NACO peut être envisagée :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Dans NACOPALE, la première prescription de NACO correspond à une instauration de traitement dans 94% des cas. D'un point de vue national, les résultats d'une étude de la CNAMTS montrent que sur le dernier trimestre 2012, parmi les 100000 patients débutant un traitement anticoagulant, 57% se sont vus prescrire un NACO en première intention. Ce taux est de 51% dans les prescriptions des praticiens hospitaliers et de 78% dans les prescriptions des cardiologues libéraux.

En effet, il est préconisé, par la HAS, de ne pas remplacer par un NACO, un traitement anticoagulant par AVK bien équilibré. Néanmoins, en France, seul  $\frac{2}{3}$  des INR sous AVK sont dans la fourchette thérapeutique [2-3] : le sur-risque hémorragique avec ces anticoagulants est donc très important. Dans le dernier trimestre 2012, le switch AVK vers NACO a concerné 35000 patients.

Pour évaluer l'observance des NACO, les praticiens mettent l'accent sur l'interrogatoire et les explications quant aux risques de l'inobservance d'un tel traitement. Certains praticiens cardiologues n'hésitent pas à faire participer leur patient quant au choix de leur traitement pour s'assurer d'une meilleure observance. Ils distribuent une lettre d'information et, après l'avoir lue, le patient décide lui-même, en toute connaissance de cause, de son traitement AVK ou NACO (Voir pages suivantes).

Exceptionnellement, le TP/TCA est demandé pour une information à l'instant T. Mais le seul suivi réellement effectué est celui de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault, ce qui est recommandé 1 fois par an au minimum.

Enfin, l'absence d'antidote ne représente pas le frein principal à l'utilisation de ces molécules.

En effet, les antidotes ne devraient pas tarder à arriver sur le marché: le premier qui est annoncé est l'idarucizumab, l'antidote du Pradaxa®. Celui du Xarelto®, l'andexanet devrait suivre dans quelques mois.

De plus, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, traités par AVK, 5% des patients présentent un sur-risque hémorragique. Grâce à l'antidote, 30% de ces patients peuvent être normalisés; ce qui laisse un risque hémorragique sous AVK et en présence d'antidote, évalué à 3,5%.

Quelque soit le NACO (et donc sans antidote), ce risque hémorragique, chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, est évalué à 2%, inférieur au risque évalué sous AVK avec la présence d'un antidote. (54)

On peut donc dire que la présence d'un antidote rassure mais serait-elle à l'origine d'un faux débat?

**Information des patients devant recevoir ou recevant un traitement anticoagulant  
pour le traitement d'une fibrillation auriculaire.**

Parce que j'ai une fibrillation auriculaire, ou fibrillation atriale, et un risque augmenté de faire une embolie ou un accident vasculaire cérébral (AVC ou attaque cérébrale), qui parfois peuvent être graves, mon état cardiaque justifie que je prenne un traitement anticoagulant tous les jours et en comprimés.

Le médecin m'a informé que tout traitement anticoagulant peut provoquer une anémie, des hématomes, des hémorragies ou des saignements, qui, parfois, peuvent être graves.

Si un traitement anticoagulant m'est proposé, c'est parce que le médecin a estimé que le risque que je fasse un accident vasculaire cérébral ou une embolie sans ce traitement est plus important que le risque que je fasse une hémorragie avec ce traitement.

Il y a deux possibilités différentes de traitement par anticoagulant en comprimés :

- soit les anti-vitamine K (AVK), représentés par l'Apégomone, la Coumadine, la Pindione, le Préviscan, ou le Sintrom (voire le Minisintrom) ;
- soit les nouveaux anticoagulants (NACO), représentés par l'Elisquis, le Pradaxa ou le Xarelto.

Dans certains cas (s'il y a une prothèse de valve cardiaque, ou, une maladie sérieuse d'une valve cardiaque, ou, si les reins fonctionnent mal), le seul traitement qui doit et peut m'être proposé est un AVK. Dans les autres cas, il est possible de choisir entre soit prendre un AVK, soit prendre un NACO.

Selon le traitement qui sera le mieux adapté pour mon état, le médecin me proposera un traitement qui sera utilisé en 1 ou 2 prises par jour. Lorsqu'il s'agit d'un AVK, le traitement est presque toujours en une seule prise par jour, lorsqu'il s'agit d'un NACO, selon le traitement, il peut être soit en une prise par jour, soit en deux prises par jour, une le matin et une le soir.

Il n'existe pas de génériques pour les anticoagulants.

Quel que soit le type de traitement qui sera choisi, j'ai compris qu'il doit être pris régulièrement : s'il n'est pas pris, il n'y a pas d'efficacité et donc un risque d'embolie, s'il est pris en excès, c'est le risque d'hémorragie qui augmente.

Le choix du type de traitement est fait en commun avec le médecin qui m'a exposé les avantages et les risques potentiels de chacun de ces deux types de traitements, tels qu'ils sont repris dans le tableau suivant. Ceci m'a permis d'exprimer ma préférence au médecin.

Je peux changer d'avis. Mais, une fois le traitement commencé, ou s'il est en cours et que je préfère l'autre type de traitement que celui en cours, je ne dois pas arrêter ce traitement de mon propre chef en attendant de voir mon médecin pour avoir l'autre type de traitement. Je dois informer mon médecin que j'ai changé d'avis, signer un autre formulaire d'information précisant mon nouveau choix, et me conformer aux recommandations de mon médecin pour le changement de traitement afin de savoir quand il faut arrêter celui en cours, quand il faut prendre le nouveau traitement et à quelle dose.

	AVK	NACO
Avantages	Ils sont utilisés en médecine depuis longtemps, c'est-à-dire depuis les années 1950.	Des études montrent que, dans certains cas, ils peuvent être plus utiles que les AVK car, en fonction de mon état, du traitement choisi et de sa dose, ils peuvent réduire le risque d'hémorragies et/ou d'embolies et d'AVC de façon plus importante que les AVK.
	Il existe un antidote en cas de saignement ou de nécessité de faire une chirurgie en urgence.	Ils ne justifient pas de faire des prises de sang très rapprochées mais seulement une fois tous les 6 à 12 mois pour évaluer la fonction des reins, et peut-être modifier la dose du traitement. La dose du traitement est toujours la même. Elle pourra cependant être modifiée par le médecin.

		en fonction de l'état de fonctionnement des reins ou de la prise de certains autres traitements.
		ils ne posent pas de problème avec l'alimentation.
	<b>AVK</b>	<b>NACO</b>
Risques ou inconvénients	Leur action est évaluée par une prise de sang permettant de doser ce qui est appelé l'INR. Avec le traitement, l'INR doit être entre 2 et 3. Si l'INR est au-dessus de 3, le risque d'hémorragie augmente, si l'INR est en dessous de 2, le traitement n'est pas assez efficace, et le risque d'embolie augmente. La dose du traitement à prendre peut donc varier pour obtenir un INR entre 2 et 3.	Ils sont utilisés depuis peu, c'est-à-dire depuis 2012 en France dans la fibrillation atriale.
	Ils nécessitent de faire des prises de sang fréquentes en début de traitement et quand l'INR n'est pas entre 2 et 3. Lorsque l'INR est stable, c'est-à-dire compris plusieurs fois de suite entre 2 et 3, ils nécessitent toujours de faire au minimum une fois par mois une prise de sang pour vérifier que l'INR reste entre 2 et 3.	Si le traitement est oublié ou s'il est pris en excès, il n'est pas possible de le savoir parce qu'il n'y a pas encore de dosage, ce qui peut poser problème en cas d'embolie, d'AVC ou de saignement.
	Ils nécessitent d'avoir une alimentation adaptée. Par exemple, sans écart important dans les apports de légumes verts car cela peut modifier l'action du traitement.	Il n'existe pas d'antidote en cas de saignements ou de chirurgie urgente.
	S'il existe bien un antidote, son action n'est pas immédiate.	

Je reconnais avoir pris connaissance des informations concernant les avantages et les risques potentiels des deux possibilités de traitement qui existent dans mon cas pour le traitement d'une fibrillation atriale.

En connaissance de cause, je préfère un traitement par (j'ai rayé le traitement que je préfère ne pas avoir et encadré celui que je préfère avoir) :

Un AVK

Un NACO

Fait le :

Nom du patient :

Signature du patient :

## VI. Conclusion

Les NACO, ou Nouveaux AntiCoagulants Oraux, désormais appelés AOD (Anticoagulants Oraux Directs), sont actuellement au nombre de 3 possédant une AMM : le Pradaxa® (Dabigatran etexilate), le Xarelto® (Rivaroxaban) et l'Eliquis® (Apixaban).

Initialement indiqués en phlébologie, chacune de ces molécules s'est vue autoriser une extension d'AMM dans le traitement de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (FANV). Elles viennent directement concurrencer les AVK, molécules pionnières dans ce domaine et présentes sur le marché depuis plus de 60 ans.

D'un point de vue pharmacologique, les NACO semblent présenter une évolution favorable dans la prise en charge de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire : plus efficaces et moins d'effets indésirables, en comparaison aux AVK. Les différentes études menées (RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE) vont dans ce sens. Rappelons que pour ces 3 NACO, une méta-analyse a regroupé environ 72000 études « cas-patients » contre « seulement » 28000 études « cas-patients » pour les AVK.

D'un point de vue pharmacodynamique, l'absence de suivi biologique (l'INR étant spécifique et nécessaire sous AVK) et d'interactions alimentaires sont intéressantes pour le patient.

D'un point de vue financier, au regard des difficultés économiques actuelles et au souci d'économie qui est demandée aux différents professionnels de santé, il est à noter que les NACO sont rentables à 5 ans, par rapport aux AVK. En effet, les molécules AVK sont peu chères mais nécessitent un dosage biologique régulier, le temps de leur utilisation. Mais elles sont aussi responsables d'un taux d'hospitalisation important.

Les NACO représentent certainement l'avenir mais le manque de recul, l'absence d'antidote et de protocoles standardisés en situation d'urgence sont en faveur des AVK.

En effet, rappelons qu'aujourd'hui en France, les AVK restent le traitement anticoagulant de première intention dans la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire. Les NACO, ne représentent pas une réelle avancée mais demeurent une alternative intéressante aux AVK sous certaines conditions dans le cadre de fibrillation auriculaire non valvulaire.

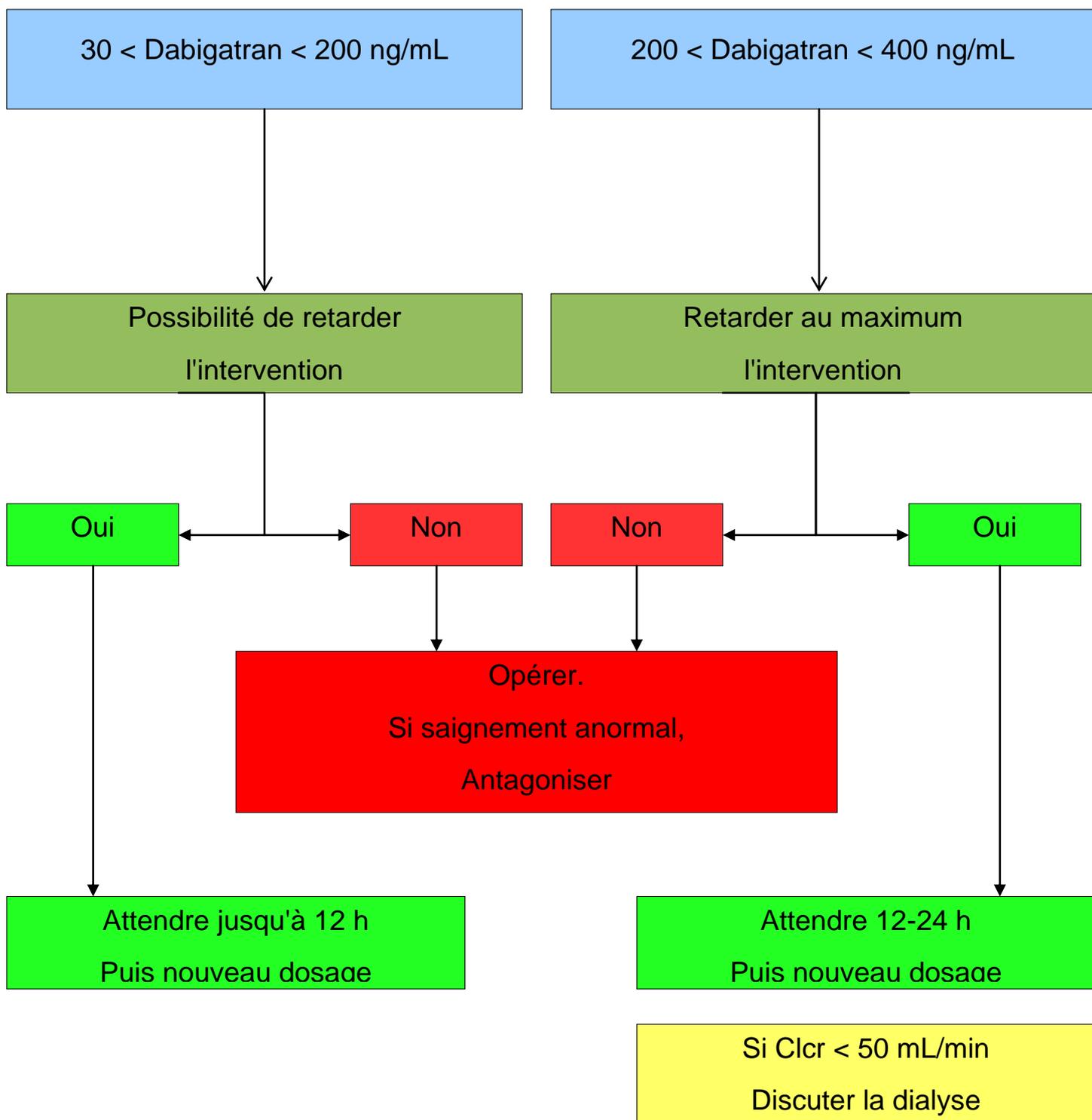
## VII. Bibliographie

1. [http://www.encyclopedia.com/topic/William\\_Harvey.aspx](http://www.encyclopedia.com/topic/William_Harvey.aspx). [En ligne] Janvier 2015.
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766530>. [En ligne]
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9499476>. [En ligne]
4. [http://exp.gen.free.fr/SOIREES/DOCS/tbles\\_du\\_rythme/page/therapeutique/tdrfawecardio.htm](http://exp.gen.free.fr/SOIREES/DOCS/tbles_du_rythme/page/therapeutique/tdrfawecardio.htm). [En ligne]
5. **Domerego JJ**. Utilisation pratique des anticoagulants oraux et prévention des AVC et embolies systémiques dans la Fibrillation Atriale Non Valvulaire. Mars 2013.
6. <http://coursneurologie.free.fr/accidents.HTM>. [En ligne]
7. <http://www-sop.inria.fr/epidaure/FormerCollaborations/ultrasons3D/anatomie.html>. [En ligne]
8. **Gerber B**. La fibrillation atriale en 2011.
9. **Fauvel JM**. 236-Fibrillation auriculaire. 2009.
10. **Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al**. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. MED.* 1998; 339: 659-66.
11. **Ben Ahmed H. et al**. Fibrillation auriculaire et inflammation : Intérêt du dosage de la CRP. 2013.
12. <http://www.monrythmecardiaque.be/fr/diagnostic-de-la-fibrillation-auriculaire/>. [En ligne]
13. **Amara W**. Risque embolique de la FA : la forme de l'auricule gauche compte. *Medscape France*. 2013.
14. **Barbat-Cauchie V**. Traiter la fibrillation atriale avec discernement. *Impact médecine n°371*. 15 septembre 2011.
15. **Kahn JC**. Neuf patients sur dix devraient bénéficier d'anticoagulants pour prévenir efficacement les AVC. *Impact médecine n°400*. 10 mai 2012.
16. **Camm AJ et al**. Les antiarythmiques : les nouvelles recommandations dans la FA. *Cardiologie pratique : La rythmologie à l'ESC*. 12 janvier 2011.
17. **Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al**. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2010.
18. **Vander**. *Physiologie humaine : Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. 6ème édition.
19. <http://www.ftlpo.net/dossiers/2002/hemostase/primaire1.htm>. [En ligne]
20. [http://www.medical78.com/dent\\_hemostase.htm](http://www.medical78.com/dent_hemostase.htm). [En ligne]
21. **ANSM**. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance.

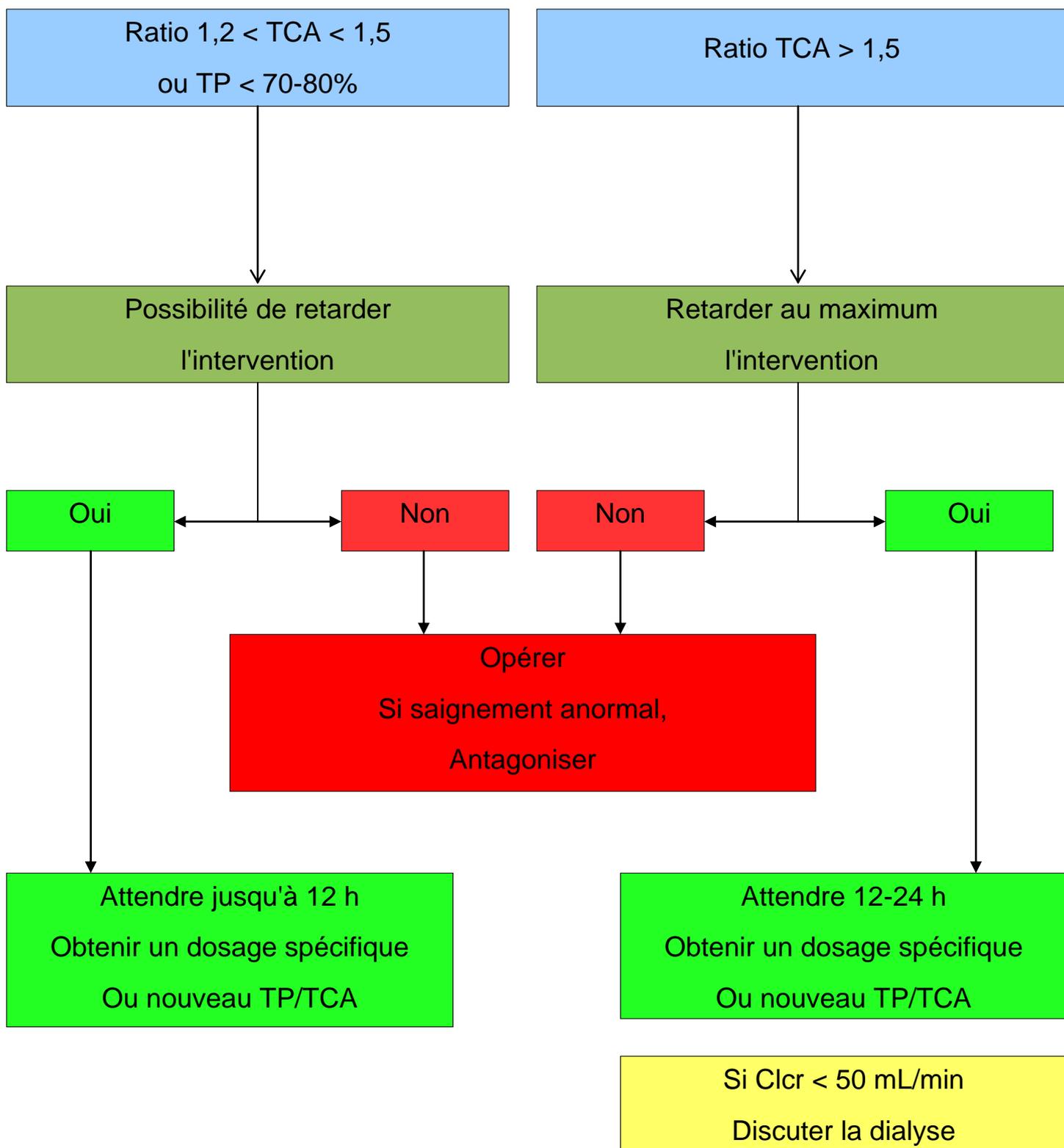
22. **Dumont B, Faille D, Ajzenberg N.** Les nouveaux anticoagulants oraux : Utilisation actuelle et avenir. 2011.
23. **Delavenne X.** Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *La Presse Médicale, Volume 42.* Septembre 2013.
24. **Renda G, De Caterina R.** Vascular Pharmacology : The new oral anticoagulants in atrial fibrillation : Once daily or twice daily? 2013.
25. <http://www.masef.com/scores/cirrhoseechellechild.htm>. [En ligne]
26. **Djebbar M.** A qui prescrire les NACOs plutôt que les AVK? *Réalités cardiologiques.* Janvier 2014.
27. **Waintraub X.** Comment effectuer un relais avec les NACOs? Quelle attitude en cas de geste chirurgical? *Réalités cardiologiques.* Janvier 2014.
28. **Faure S.** Nouveaux anticoagulants oraux : Actualités pharmaceutiques. Volume 52, Avril 2013.
29. **Afssaps.** *Bon usage, Mise au point sur le bon usage des médicaments AVK. Actualisation.* Avril 2009.
30. **Helft G.** Peut-on mesurer l'effet anticoagulant des NACOs? Intérêt des tests biologiques. *Réalités cardiologiques.* Janvier 2014.
31. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf). [En ligne]
32. **Mas JL.** AVC et fibrillation atriale : les nouveaux anticoagulants oraux. *Cardiologie pratique.* 2 mai 2012.
33. **Boubrit L.** Evaluation du bénéfice clinique net des nouveaux anticoagulants dans la FA. *Réalités cardiologiques.* Janvier 2014.
34. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med 2009; 361: 1139-51.*
35. **Lego JC et al.** Nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale non valvulaire. *La Presse Médicale.* Volume 42, Septembre 2013.
36. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa\\_15022012\\_avis\\_ct10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf). [En ligne]
37. **Patel Manesh R et al.** Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med. 2011; 365: 883-91.*
38. [http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto\\_avc\\_14032012\\_avis\\_ct11771.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf). [En ligne]
39. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med. 2011; 365: 981-92.*
40. [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1616000](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1616000). [En ligne]

41. **Ruff C et al.** Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a randomised trial. *The Lancet*. Volume 383, 15 mars 2014.
42. **Goette A.** Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation : Key trial findings and clinical implications. 11 janvier 2013.
43. **Schmidt J.** Gestion des accidents hémorragiques sous AVK : état des lieux. *Réalités cardiologiques*. Octobre 2014.
44. [http://www.esculape.com/medicament/AVK-surdosage\\_situations-risque\\_hemorragiquesHAS.pdf](http://www.esculape.com/medicament/AVK-surdosage_situations-risque_hemorragiquesHAS.pdf). [En ligne] Avril 2008.
45. **Healey JS et al.** Periprocedural Management of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation : Approach in the Era of New Oral Anticoagulants. *Canadian Journal of Cardiology* 29. 2013.
46. **Smadja DM.** Gestion des accidents hémorragiques sous AODs. *Réalités cardiologiques*. Octobre 2014.
47. **Pollack CV Jr.** Managing bleeding in anticoagulated patients in the emergency care setting. *The Journal of Emergency Medicine*. Volume 45, No3, pp.467-477, 2013.
48. **El Ahmadieh TY et al.** New-generation oral anticoagulants for the prevention of stroke : Implications for neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013.
49. **Godier A, Samama CM.** Complications hémorragiques chez les malades traités par anti-IIa ou anti-Xa par voie orale : prévention et traitement. 2011.
50. **Knepper et al.** A systematic update on the state of novel anticoagulants and a primer on reversal and bridging. *Journal of Vascular Surgery : Venous and Lymphatic Disorders*. Octobre 2013.
51. **Collet JP.** Complications hémorragiques : conduite à tenir. *Réalités cardiologiques*. Janvier 2014.
52. **Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al.** A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Med*. 2013;19:446-451.
53. [www.biolor.fr/spip.php?page=print&id\\_article=224](http://www.biolor.fr/spip.php?page=print&id_article=224). [En ligne]
54. **Diévert F.** Antidotes des traitements anticoagulants. *Réalités cardiologiques*. Octobre 2014.

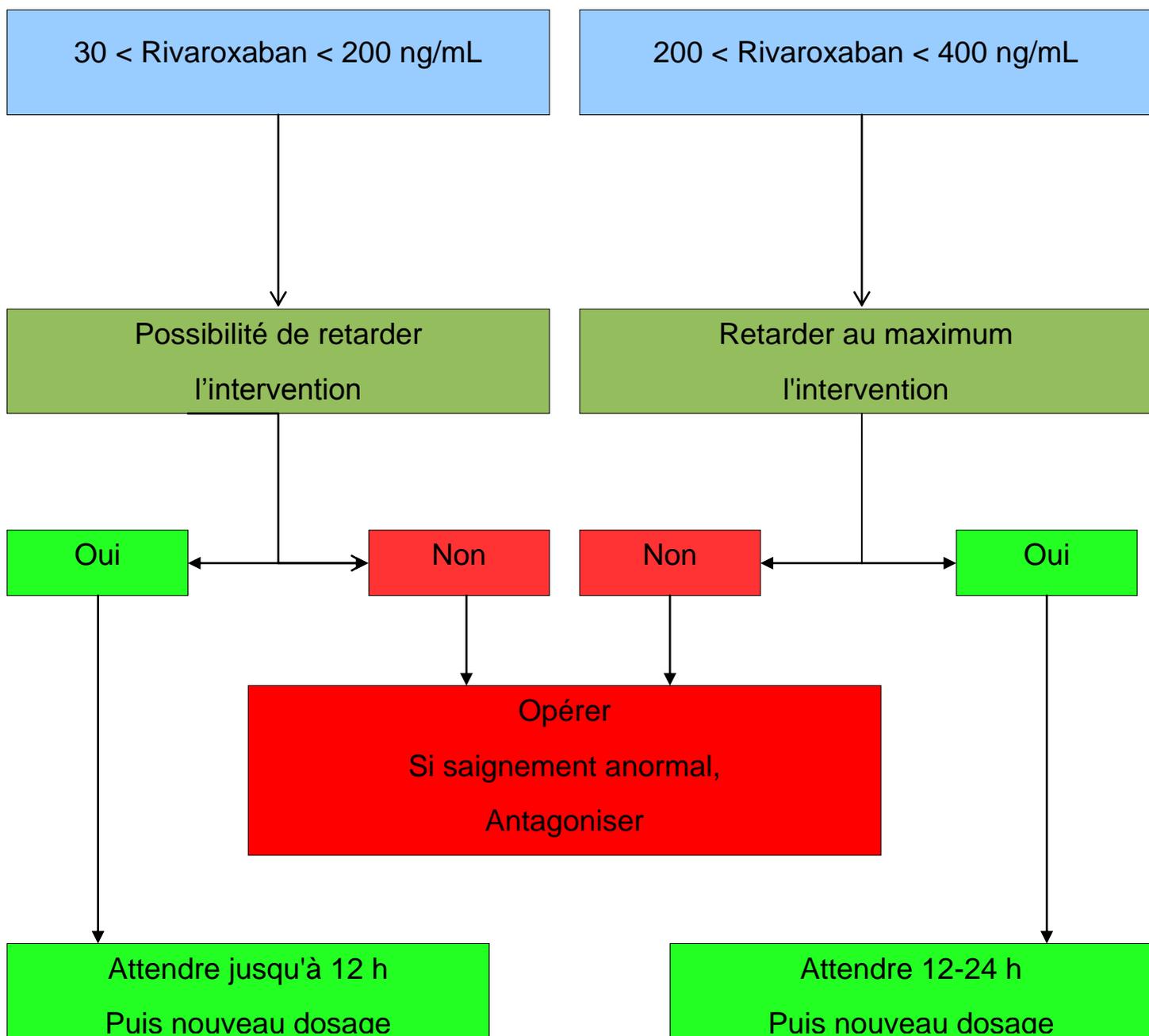
## VIII. Annexes



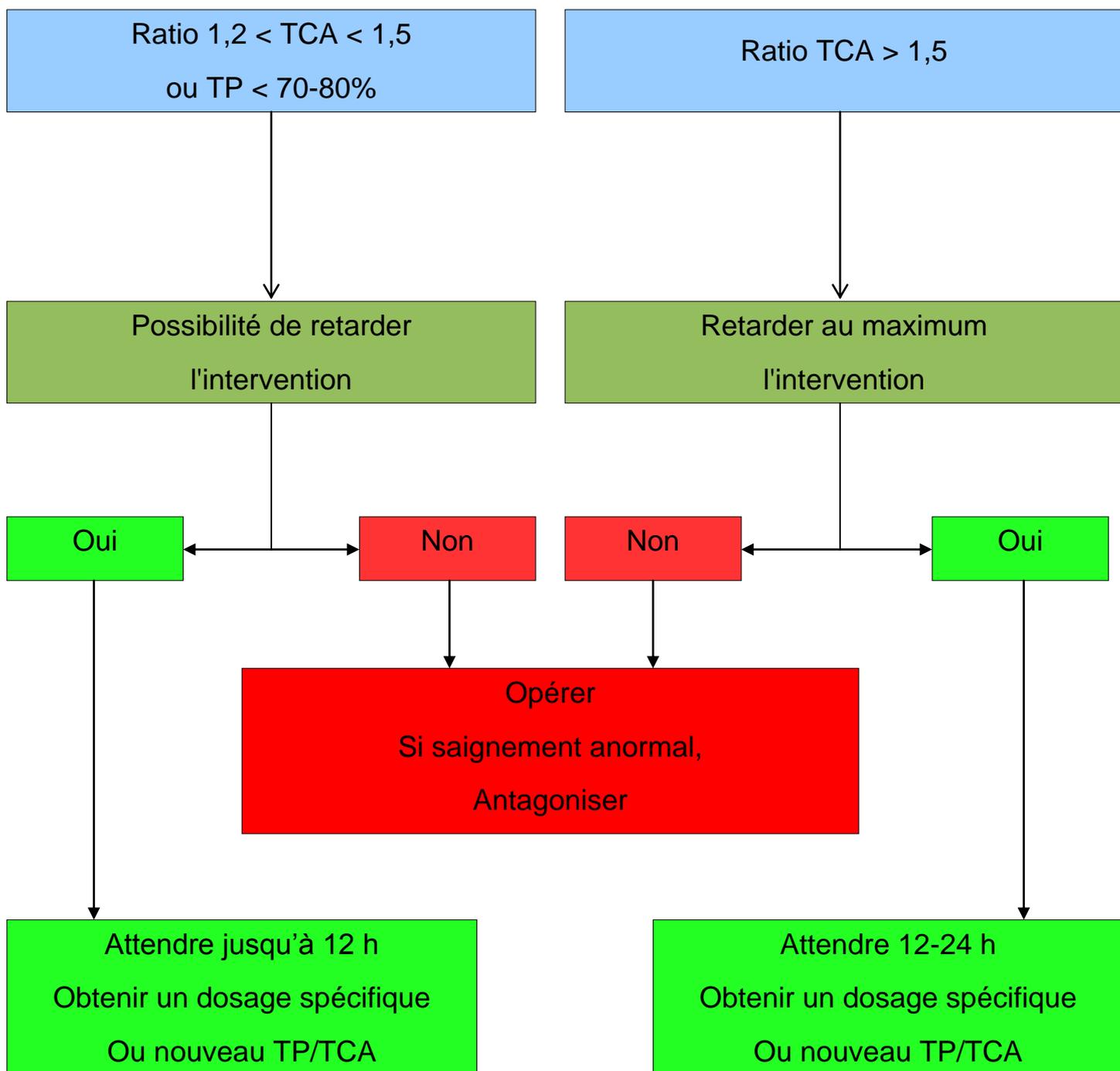
**Annexe 1 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma «curatif», sur la base de la détermination de concentration plasmatique**



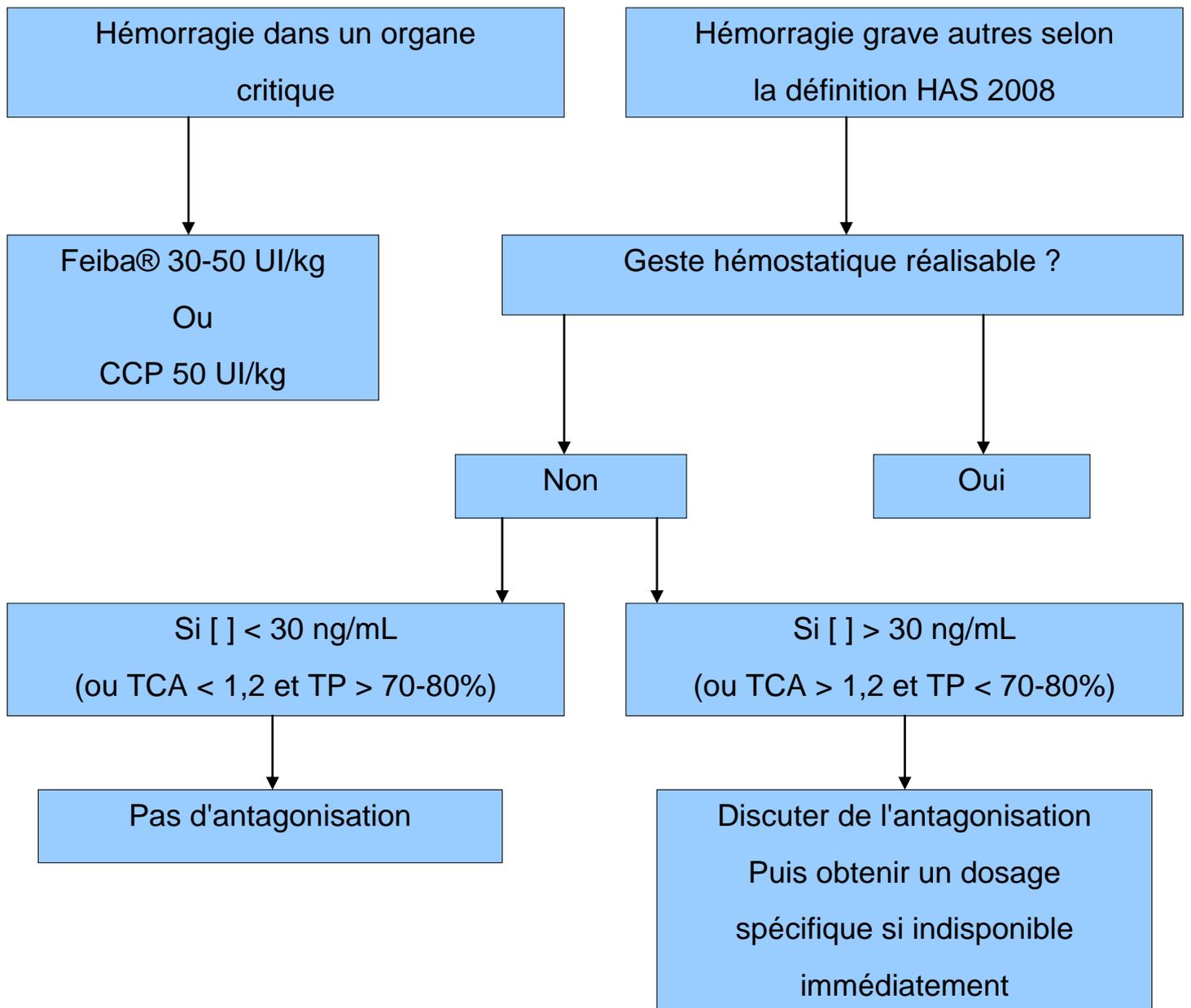
*Annexe 2 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma «curatif», sur la base de la détermination du TP/TCA*



**Annexe 3 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma «curatif», sur la base de la détermination de concentration plasmatique**



**Annexe 4 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination du TP/TCA**



**Annexe 5 : Prise en charge d'une hémorragie grave sous dabigatran ou rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination de la concentration pondérale**

**Annexe 6 : Lettre d'introduction**

VERMEULEN Antoine  
Pharmacien  
329 rue du 28 septembre  
62730 MARCK  
06 78 95 40 69  
avermeulen@club-internet.fr



Docteur,

Je suis pharmacien depuis juin 2013 et je vais soutenir la thèse d'exercice pour obtenir le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie.

Je travaille actuellement comme pharmacien assistant à la pharmacie Lebecque, à Marck.

En accord avec mon directeur de thèse, le professeur Patrick Duriez, j'ai choisi de traiter : « L'utilisation des NACO dans la fibrillation auriculaire : vont-ils supplanter les AVK? ».

Afin de compléter l'aspect bibliographique de ce travail, je souhaiterais réaliser une enquête auprès des cardiologues regroupés dans le centre Cardiopale. L'objectif est de préciser ce qui motive, chez des patients naïfs, l'installation d'un traitement par un NACO plutôt que par un AVK, et chez des patients traités, un éventuel changement thérapeutique d'un AVK vers un NACO.

Afin de réaliser cette enquête, j'ai l'honneur de solliciter votre participation à celle-ci.

Si vous acceptez, je vous remercie de remplir le questionnaire ci-joint qui aborde les différentes questions indispensables pour mon étude.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie d'agréer, Docteur, l'expression de mes sincères salutations.

VERMEULEN Antoine

*Annexe 7 : Questionnaire*

**Bonjour, dans le cadre de la réalisation d'une thèse en pharmacie, je vous remercie de répondre à ces quelques questions relatives aux NACO dans le cadre de la fibrillation auriculaire.**

**1. Avec quel pourcentage évaluez-vous la proportion de fibrillation auriculaire dans votre patientèle?**

**2. A quel pourcentage évaluez-vous vos patients sous NACO présentant une fibrillation auriculaire à l'instant T?**

**3. Quel NACO prescrivez-vous le plus fréquemment dans le cadre de la fibrillation auriculaire?**

- Pradaxa® (Dabigatran étexilate)
- Xarelto® (Rivaroxaban)
- Eliquis® (Apixaban)

**4. Quelle(s) est/sont la/les raison(s) de la prescription de cette molécule plutôt qu'une autre?**

**5. En général, la première prescription de NACO :**

- remplace un traitement antérieur par AVK
- correspond à une instauration de traitement anticoagulant

- 6. S'il s'agit d'un remplacement d'AVK, pour quels motifs?**
- Absence de suivi thérapeutique (INR)
  - Moindre variabilité inter-individuelle
  - Pas d'interaction alimentaire
  - Demande du patient
  - Moindres interactions médicamenteuses
- 7. Pensez-vous réellement que les NACO peuvent améliorer la qualité de vie des patients?**
- 8. Pourquoi?**
- 9. Comment faites-vous pour évaluer l'observance des NACO?**
- 10. Pensez-vous qu'il y a une différence d'observance selon les NACO?**
- 11. Avez-vous des remarques à notifier?**

**Age?**  
**Année de thèse?**

## IX. Table des figures

Figure 1 : Augmentation de la prévalence de la fibrillation atriale en fonction de l'âge dans les grandes cohortes internationales (USA, Australie, Europe) .....	12
Figure 2 : Prévalence de la fibrillation atriale .....	13
Figure 3 : La structure interne du coeur .....	15
Figure 4: Système de conduction cardiaque.....	18
Figure 5: Tracé d'un électrocardiogramme .....	18
Figure 6 : Corrélation entre l'ECG et la polarisation cardiaque .....	19
Figure 7: Schéma d'une fibrillation auriculaire .....	20
Figure 8 : Définition de la fibrillation auriculaire .....	25
Figure 9 : Quelques définitions .....	26
Figure 10: Etiologies de la fibrillation auriculaire .....	28
Figure 11 : Schéma de l'hémostase primaire.....	43
Figure 12 : Schéma de la coagulation .....	46
Figure 13 : Sites d'action des inhibiteurs physiologiques dans la cascade de la coagulation .....	48
Figure 14 : Eléments régulateurs de la fibrinolyse .....	49
Figure 15: Structure moléculaire de l'andexanet.....	97

## X. Table des tableaux

Tableau I : Correspondance entre l'aspect et les caractéristiques de l'auricule gauche ....	27
Tableau II : Données épidémiologiques des étiologies de la FA.....	29
Tableau III : Détermination du score CHADS <sub>2</sub> .....	32
Tableau IV : Risque relatif thrombo-embolique en fonction du score CHADS <sub>2</sub> .....	32
Tableau V : Détermination du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc .....	33
Tableau VI : Risque relatif thrombo-embolique en fonction du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc .....	33
Tableau VII : Détermination du score HAS-BLED.....	34
Tableau VIII : Risque relatif hémorragique en fonction du score HAS-BLED.....	34
Tableau IX : Les facteurs de la coagulation .....	45
Tableau X : Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	47
Tableau XI : Caractéristiques pharmacologiques des AVK.....	53
Tableau XII : Caractéristiques pharmacologiques des NACO .....	57
Tableau XIII : Principales interactions médicamenteuses du dabigatran.....	59
Tableau XIV : Principales interactions médicamenteuses des anti-Xa .....	59
Tableau XV : Bonnes utilisations des NACO (27).....	61
Tableau XVI : Tests de laboratoire affectés par les NACO (30).....	66
Tableau XVII : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses .....	68
Tableau XVIII : Incidence de survenue d'un AVC ou d'une ES dans la population randomisée .....	68
Tableau XIX : Incidence des hémorragies de tous types dans la population randomisée .	69
Tableau XX : Incidence des hémorragies intracrâniennes (dont les AVC hémorragiques) dans la population randomisée .....	69
Tableau XXI : Incidence des hémorragies gastro-intestinales dans la population randomisée .....	70
Tableau XXII : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses .....	73
Tableau XXIII : Incidence de survenue du 1er des 2 événements suivants : AVC (ischémique ou hémorragique) ou ES hors SNC dans la population randomisée .....	74
Tableau XXIV : Incidence de survenue d'hémorragies majeures dans la population traitée .....	74
Tableau XXV : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses.....	77
Tableau XXVI : Incidence de survenue d'un AVC ou d'une ES dans la population randomisée .....	77
Tableau XXVII : Incidence de survenue d'accidents hémorragiques et d'IDM dans la population randomisée .....	78
Tableau XXVIII : Principales caractéristiques des patients dans les différentes études ....	80
Tableau XXIX : Comparaisons indirectes entre les NACO dans certaines situations .....	81
Tableau XXX : Caractéristiques principales des différents anticoagulants oraux .....	82
Tableau XXXI : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.....	84
Tableau XXXII : Avantages et inconvénients des antidotes non spécifiques.....	87

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom : VERMEULEN**  
**Prénom : Antoine**

**Titre de la thèse : L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : vont-ils supplanter les AVK?**

**Mots-clés : Fibrillation auriculaire, Nouveaux anticoagulants oraux, Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®, AVK, NACOPALE**

---

**Résumé : Les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO), désormais reconnus sous le nom d'Anticoagulants Oraux Directs (AOD), sont des molécules récentes. Grâce à leur activité anticoagulante directe mais aussi par l'absence, entre autre, de suivi thérapeutique, elles représentent une alternative aux molécules pionnières de l'anticoagulation : les AVK. Néanmoins, leur utilisation reste à ce jour modeste, certainement liée à l'absence d'antidote mais aussi au faible retour d'expérience de ces molécules.**

**Les NACO sont indiqués en phlébologie mais aussi en cardiologie, et plus particulièrement dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Cette pathologie présente une incidence en constante progression. Son traitement ainsi que les méthodes de diagnostic de plus en plus élaborées constituent un enjeu pour la médecine cardiovasculaire du XXIème siècle.**

**L'étude NACOPALE a été menée au sein du centre cardiologique de la Côte d'Opale, Cardiopale. Elle a pour objectif d'évaluer, d'un point de vue pratique, la motivation des prescriptions de NACO par les cardiologues.**

---

**Membres du jury :**

**Président : Madame Le Professeur Annabelle DUPONT**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques LILLE  
UNIVERSITE LILLE 2

**Assesseur : Monsieur Le Professeur Patrick DURIEZ**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques LILLE  
UNIVERSITE LILLE 2

**Membre extérieur : Docteur Joseph TERRASI**  
Cardiologue