



# Traitement antithrombotique et fibrillation auriculaire y a-t-il du nouveau ?

*Michael Benzazon et Nicolas Bussières*

*M<sup>me</sup> Effa se présente à votre cabinet, car elle a depuis peu des palpitations. Vous notez un pouls irrégulièrement irrégulier et confirmez la fibrillation auriculaire. À 68 ans, elle est par ailleurs en bonne santé et ne prend aucun médicament.*

*« Et alors ? », vous dit-elle lorsque vous lui annoncez la nouvelle. Bonne question ! Y a-t-il lieu de s'inquiéter ?*

L'ASSOCIATION ENTRE la fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) n'est plus à démontrer. Nous savons également que la mortalité postAVC cardio-embolique est élevée et peu atteindre jusqu'à 25 % après 30 jours<sup>1</sup> et 50 % après un an<sup>2</sup>. Si l'on tient compte du fait qu'une personne sur quatre souffrira de cette forme d'arythmie<sup>3</sup> et que le vieillissement de la population fera doubler ce nombre dans les trente prochaines années<sup>4</sup>, force est de constater qu'il s'agit d'un problème de santé important. Par conséquent, il est évident qu'un traitement pour réduire le risque cardio-embolique est nécessaire. L'anticoagulothérapie par les antagonistes de la vitamine K (warfarine) est très efficace, mais comporte certains désavantages, c'est pourquoi de nouvelles molécules ont fait l'objet d'études au cours des dernières années. Alors, devant un patient atteint de fibrillation auriculaire, que faire ? Voici trois questions pour tenter d'y répondre.

*Le Dr Michael Benzazon, FRCPC, exerce au Service de cardiologie du Département de médecine spécialisée du CSSS Champlain—Charles-Le Moyne, à Greenfield Park. Le Dr Nicolas Bussières, CCMF (MU), pratique au Département de médecine d'urgence du même CSSS.*

## Comment stratifier le risque cardio-embolique et hémorragique ? Une approche par étapes

Le risque cardio-embolique et hémorragique peut varier énormément d'un patient à l'autre. Une stratification du risque est donc essentielle afin de guider le traitement. Les lignes directrices canadiennes<sup>5</sup> recommandent une stratification du risque cardio-embolique (score de CHADS<sub>2</sub>) et hémorragique (score HAS-BLED) chez tous les patients.

### Étape 1 : Quantifier le risque cardio-embolique

Plusieurs études ont évalué les facteurs pouvant entraîner un risque accru de thrombo-embolie en présence de fibrillation auriculaire. Le meilleur modèle validé pour estimer le risque cardio-embolique est le score de CHADS<sub>2</sub> (tableaux I et II)<sup>6</sup>. Un point est accordé pour chacun des facteurs de risque, sauf pour les antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie artérielle qui valent 2 points.

### Étape 2 : Quantifier le risque hémorragique

Vous devez maintenant quantifier le risque hémorragique associé à l'anticoagulation chez votre patient

**Les lignes directrices canadiennes recommandent une stratification du risque cardio-embolique (score de CHADS<sub>2</sub>) et hémorragique (score HAS-BLED) chez tous les patients.**

## Repère

**Tableau I****Score de CHADS<sub>2</sub> et risque cardio-embolique**

Score (points)	Risque annuel d'AVC	Score (points)	Risque annuel d'AVC
0	1,9 %	4	8,5 %
1	2,8 %	5	12,5 %
2	4,0 %	6	18,2 %
3	5,9 %		

Source : Cairns JA, Connolly S, McMurry S et coll. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90. Reproduction autorisée.

et en tenir compte dans votre décision de lui prescrire un traitement. Le score HAS-BLED (*tableau III*)<sup>7</sup> est l'algorithme retenu à cette fin par la Société canadienne de cardiologie dans ses lignes directrices de 2012<sup>5</sup>.

Il est à remarquer que les facteurs de risque de saignement sont pour la plupart semblables aux facteurs prédictifs d'accident cardio-embolique. Le risque cardio-embolique augmente souvent parallèlement au risque hémorragique, le premier étant plus à craindre que le deuxième. Ainsi, les patients dont le score HAS-BLED est supérieur ou égal à 3 devraient bénéficier d'un suivi clinique plus rapproché.

*L'examen physique de M<sup>me</sup> Effa, notamment sa pression artérielle, est normal. Il en va de même de ses analyses sanguines. Vous calculez son score de CHADS<sub>2</sub> à 0 et son score HAS-BLED à 1. Devrait-elle recevoir un traitement anticoagulant ?*

### **Les patients à « faible risque » cardio-embolique devraient-ils prendre des anticoagulants ?**

Jusqu'à récemment, un score de CHADS<sub>2</sub> de 0 était associé à un faible risque cardio-embolique. Certains facteurs qui ne sont pas pris en compte dans ce score influent toutefois sur ce risque : l'âge (65-74 ans), l'athérosclérose et le sexe féminin. Le risque cardio-embolique annuel associé à ces facteurs varie de 0 % à 2 %, ce qui a une incidence sur le traitement recommandé (*figure*)<sup>5</sup>.

**Tableau II****Score de CHADS<sub>2</sub>**

Paramètre clinique	Points
<b>C</b> Insuffisance cardiaque congestive	1
<b>H</b> Hypertension	1
<b>A</b> Âge ≥ 75 ans	1
<b>D</b> Diabète	1
<b>S</b> Prévention secondaire chez les patients avec antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie générale	2

Source : Cairns JA, Connolly S, McMurry S et coll. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011 ; 27 (1) : 74-90. Reproduction autorisée.

Ces facteurs ont été ajoutés dans les nouvelles lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie pour les patients dont le score de CHADS<sub>2</sub> est de 0.

### **CHADS<sub>2</sub> de 0 et faible risque**

Lorsque le score de CHADS<sub>2</sub> est de 0 et n'est associé à aucun autre facteur de risque (risque cardio-embolique annuel ≤ 0,5 %), aucun traitement préventif n'est recommandé (*figure*)<sup>5</sup>.

### **CHADS<sub>2</sub> de 0 et risque intermédiaire**

Le patient ayant un score de CHADS<sub>2</sub> de 0, mais qui souffre d'une maladie vasculaire (notamment d'athérosclérose coronarienne) ou qui est de sexe féminin bénéficiera d'un traitement antiplaquettaire (risque cardio-embolique de 1,3 %) (*figure*)<sup>5</sup>.

### **CHADS<sub>2</sub> de 0 et risque élevé**

Lorsque le score de CHADS<sub>2</sub> est de 0 et que le patient a 65 ans ou plus ou est une femme atteinte d'athérosclérose (risque cardio-embolique annuel de 2,2 %), un anticoagulant par voie orale sera bénéfique (*figure*)<sup>5</sup>, sauf si le risque de saignement est élevé (ex. : score HAS-BLED ≥ 3, cancer, hémorragie récente). L'AAS

**Lorsque le score de CHADS<sub>2</sub> est de 0 et que le patient a 65 ans ou plus ou encore est une femme atteinte d'athérosclérose (risque cardio-embolique annuel de 2,2 %), un anticoagulant par voie orale sera bénéfique.**

**Repère**

**Tableau III****Score HAS-BLED et risque hémorragique**

Lettre	Caractéristique clinique	Définition	Points
H	Hypertension	Hypertension non maîtrisée avec PA systolique $\geq 160$ mmHg	1
A	Anomalies de la fonction rénale ou hépatique (1 point chacune)	Fonction rénale (créatinine $\geq 200$ $\mu\text{mol/l}$ , dialyse, transplantation rénale) Fonction hépatique (cirrhose ou bilirubine $> 2x$ la normale avec AST, ALT et phosphatase alcaline $> 3x$ la normale)	1 ou 2
S	AVC ( <i>Stroke</i> )	Antécédents d'AVC	1
B	Saignement ( <i>Bleeding</i> )	Antécédents de saignement ou prédisposition à saigner (diathèse hémorragique, anémie, etc.)	1
L	Labilité du RIN	RIN élevé ou temps dans la zone thérapeutique $< 60\%$	1
E	Âge $> 65$ ans ( <i>Elderly</i> )		1
D	Médicaments ou alcool ( <i>Drugs</i> ) (1 point chacun)	Usage d'antiplaquettaires, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'alcool	1 ou 2

<b>Score HAS-BLED :</b>	$\leq 2$ : risque $< 2\%$	4 : risque = 8,70 %
	3 : risque = 3,74 %	$\geq 5$ : risque $\geq 12,5\%$

Source : Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093-100. Reproduction autorisée par l'American College of Chest Physicians.

constitue alors une solution de rechange raisonnable.

On constate qu'un traitement antithrombotique sera utile chez la majorité des patients atteints de fibrillation auriculaire. La crainte du risque cardio-embolique doit donc primer sur celle du risque hémorragique, ce qu'a confirmé une étude récente<sup>8</sup>.

*Vous êtes bien à jour dans les recommandations cliniques et vous amorcez une anticoagulothérapie avec l'accord de la patiente. Vous avez entendu parler des nouveaux anticoagulants. Pouvez-vous d'emblée prescrire l'une de ces molécules à votre patiente ?*

### Les nouvelles molécules : pour qui ?

Avant de répondre à cette question, il est important de faire un retour sur l'usage des antagonistes de la vitamine K, de passer en revue la littérature concernant les nouvelles molécules et d'intégrer le tout dans notre pratique québécoise.

### Retour sur les antagonistes de la vitamine K

Une méta-analyse de 29 études portant sur 28 044 su-

jets a révélé que l'usage de la warfarine ciblant un RIN entre 2 et 3 réduit de 67 % le nombre d'AVC et la mortalité de 26 %<sup>9</sup>. Toutefois, le traitement par les antagonistes de la vitamine K comporte plusieurs contraintes rendant son usage en pratique clinique difficile :

- ⊗ marge thérapeutique étroite ;
- ⊗ monitoring fréquent du RIN ;
- ⊗ effet anticoagulant qui se manifeste après quelques jours ;
- ⊗ ajustements fréquents de la dose ;
- ⊗ interactions alimentaires et médicamenteuses multiples ;
- ⊗ résistance à la warfarine chez certains patients.

De plus, lorsque le RIN est sous-thérapeutique ( $< 2$ ), le risque cardio-embolique s'accroît de façon substantielle. S'il est supratherapeutique ( $> 3$  et surtout  $> 4$ ), c'est le risque d'hémorragie intracrânienne qui augmente alors considérablement.

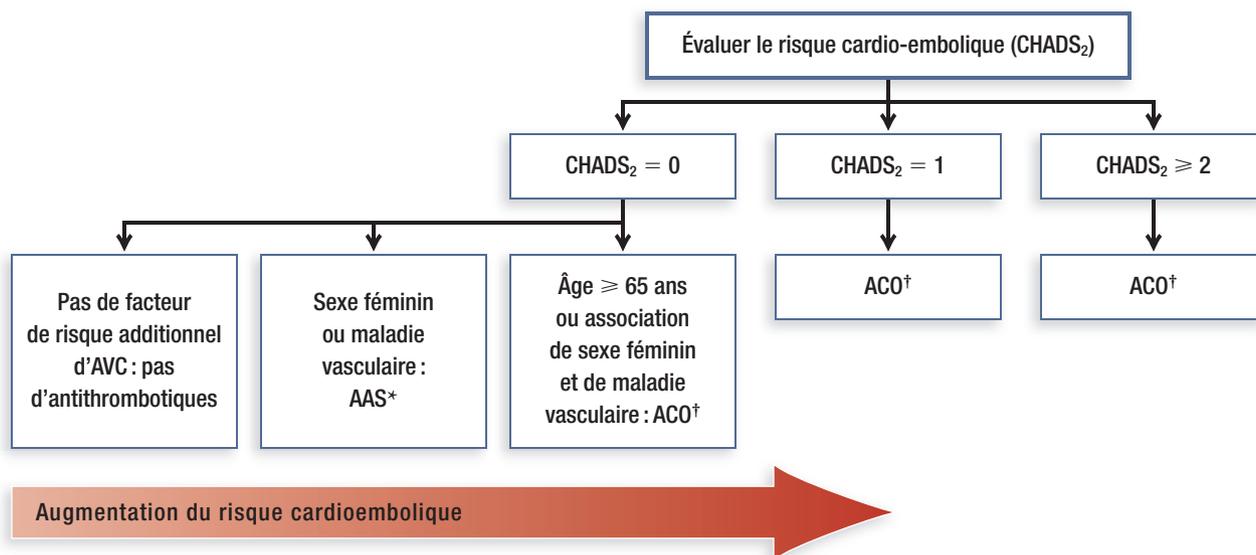
Enfin, le maintien d'un RIN thérapeutique n'est atteint que dans 44 % des cas<sup>10</sup> dans la pratique clinique et dans 66 % dans les études à répartition aléatoire<sup>11</sup>.

**Un traitement antithrombotique sera utile chez la majorité des patients atteints de fibrillation auriculaire.**

## Repère

## Figure

### Recommandations thérapeutiques reposant sur le risque cardio-embolique



\* L'acide acétylsalicylique (AAS) est une solution de rechange raisonnable selon le rapport risques/avantages ; †ACO : anticoagulant par voie orale  
Source : Skanes AC, Healy JS, Cairns JA. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012 ; 28 (2) : 125-36. Reproduction autorisée.

Néanmoins, jusqu'à récemment, la warfarine demeurait le seul agent efficace dans la prévention primaire ou secondaire des accidents cardio-emboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire présentant un risque cardio-embolique intermédiaire ou élevé.

#### Nouvelles molécules et études qui les sous-tendent

Depuis 2009, plusieurs études pivots concernant les nouvelles molécules (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) ont été publiées. Il est important de les passer en revue.

#### Dabigatran

Le dabigatran (Pradax) est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur II). Dans l'étude RE-LY<sup>12</sup>, 18 113 patients atteints de fibrillation auriculaire et ayant un score de CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 1 (score médian de 2) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit des doses fixes de dabigatran (110 mg ou 150 mg par voie orale, 2 f.p.j à double insu), soit des doses ajustées de warfarine.

La dose de dabigatran (110 mg par voie orale, 2 f.p.j.) s'est avérée similaire à celle de la warfarine quant au risque d'AVC, avec moins de saignements importants

et moins de saignements intracrâniens.

La dose de dabigatran (150 mg par voie orale, 2 f.p.j.) a réduit le risque d'AVC sans excès de saignements importants. Elle a également entraîné une réduction du nombre de saignements intracrâniens. L'effet indésirable principal a été la dyspepsie.

#### Rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto) est un inhibiteur direct du facteur Xa. Dans l'étude Rocket-AF, il était comparé à la warfarine en prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire<sup>13</sup>. Dans cette étude réalisée à double insu, 14 264 patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (score de CHADS<sub>2</sub> moyen = 3,5) ont été répartis au hasard pour recevoir soit la warfarine lorsque le RIN était maintenu entre 2 et 3, soit le rivaroxaban (20 mg par voie orale, 1 f.p.j. ou 15 mg par voie orale, 1 f.p.j.) lorsque la clairance de la créatinine était inférieure ou égale à 50 ml/min. Il n'y a pas eu de différence avec la warfarine en ce qui a trait aux AVC et aux saignements importants. Par ailleurs, une réduction considérable du nombre de saignements intracrâniens et d'hémorragies mortelles a été observée.

**Tableau IV****Sommaire des études comparant les nouveaux anticoagulants à la warfarine<sup>12,13,15</sup>**

	Re-ly	Rocket-AF	Aristotle
Non-infériorité à la warfarine	Oui	Oui	Oui
Supériorité à la warfarine	Oui*	Non†	Ou
Réduction du nombre d'hémorragies potentiellement mortelles	Oui	Oui	Oui
Réduction du nombre d'hémorragies importantes	Non	Non	Oui
Réduction du nombre d'hémorragies intracrâniennes	Oui	Oui	Oui
Fréquence d'hémorragies digestives	Augmentée	Augmentée	Similaire
Réduction de la mortalité	Non significative	Non significative	Significative

\* À la dose de 150 mg, 2 f.p.j. † Supérieure en intention de traiter

**Apixaban**

L'étude Averroes<sup>14</sup> a comparé l'usage de l'apixaban (Eliquis) (5 mg par voie orale, 2 f.p.j.,  $n = 2808$ ) et de l'AAS (81 mg – 325 mg par voie orale, 1 f.p.j.  $n = 2791$ ) chez les patients qui n'étaient pas candidats à l'anticoagulothérapie. L'étude a pris fin prématurément en raison de l'avantage net de l'apixaban. Par ailleurs, résultat surprenant, le taux de saignement était similaire à celui de l'aspirine.

Dans l'étude Aristotle<sup>15</sup>, l'apixaban (5 mg par voie orale, 2 f.p.j. ou 2,5 mg par voie orale, 2 f.p.j., chez certains patients) a été comparé à la warfarine (doses ajustées en fonction d'un RIN de 2-3) chez 18 201 patients atteints de fibrillation auriculaire qui présentaient au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC (CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$ ). La dose réduite d'apixaban était utilisée chez les patients répondant à au moins deux des critères suivants : âge > 80 ans, poids < 60 kg, créatinine sérique  $\geq 130$   $\mu\text{mol/l}$ . L'apixaban a entraîné une réduction considérable des AVC, des saignements importants, des saignements intracrâniens et de la mortalité. De plus, les patients ont mis fin à leur traitement moins souvent qu'avec la warfarine, ce qui témoigne d'une bonne tolérance au médicament.

Ces molécules agissent rapidement, ont une demi-vie courte, n'entraînent aucune interaction alimentaire et très peu d'interactions médicamenteuses. Enfin, le monitoring fréquent (du RIN, par exemple) n'est pas nécessaire et peu ou pas d'ajustements des doses sont requis. Compte tenu de ces résultats et de leur concordance, la Société canadienne de cardiologie recommande l'usage d'une de ces nouvelles molécules de pré-

férence à la warfarine lorsqu'un anticoagulant par voie orale est indiqué. Cette recommandation accorde plus d'importance aux avantages de ces molécules qu'au manque de recul que nous avons sur leur utilisation en clinique. Le *tableau IV*<sup>12,13,15</sup> résume les données actuelles concernant les nouvelles molécules.

**Critères de remboursement par la RAMQ**

À ce jour, deux molécules sont approuvées au Québec pour le traitement de la fibrillation auriculaire, soit le dabigatran et le rivaroxaban. Elles sont remboursées chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire chez qui l'anticoagulation par la warfarine ne permet pas d'atteindre l'écart thérapeutique visé ou pour qui le suivi de l'anticoagulothérapie par la warfarine n'est pas possible. Le code CV155 doit être soumis à la Régie lorsqu'une ordonnance est émise.

Les patients déjà sous antagoniste de la vitamine K qui ont un RIN stable dans les valeurs thérapeutiques ont peu d'avantages à modifier leur traitement. Un changement pour une des nouvelles molécules n'est donc pas recommandé.

**Recommandations, précautions et contre-indications relatives à l'usage du dabigatran et du rivaroxaban**

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine au moins deux fois par année et, au besoin, s'il y a ajout de médicaments pouvant altérer la fonction rénale (AINS, IECA) ou aggraver une affection susceptible d'entraîner une réduction de la fonction rénale (ex. : déshydratation). L'observance médicamenteuse

doit être vérifiée puisqu'il n'y a pas d'épreuves de laboratoire permettant de quantifier l'effet anticoagulant. En cas de saignements graves ou potentiellement mortels, l'absence d'antidote spécifique peut s'avérer problématique. Enfin, le coût peut également représenter un obstacle pour certains patients.

Chez la personne âgée ( $\geq 80$  ans) ou lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 30 ml/min et 50 ml/min, une dose plus faible de dabigatran (110 mg par voie orale, 2 f.p.j.) ou de rivaroxaban (15 mg par voie orale, 1 f.p.j.) est recommandée.

Ces molécules sont contre-indiquées lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/min. L'usage concomitant de médicaments pouvant modifier l'hémostase (AINS, antiplaquettaires) ou d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et de la glycoprotéine P pourrait entraîner un risque accru de saignement.

*Comme vous êtes bien au courant des critères de remboursement de la RAMQ, vous avez amorcé un traitement par la warfarine chez M<sup>me</sup> Effa. Toutefois, ses RIN sont souvent hors des valeurs thérapeutiques. Vous décidez donc de lui prescrire du dabigatran à raison de 150 mg par voie orale, deux fois par jour. Vous avez bien discuté avec elle des risques, des avantages et des effets indésirables du traitement. Vous prévoyez effectuer un suivi de sa fonction rénale deux fois par année.* ☞

**Date de réception :** le 30 mai 2012

**Date d'acceptation :** le 25 juillet 2012

Les D<sup>rs</sup> Michael Benzazon et Nicolas Bussièrès n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

## Bibliographie

1. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27 (10) : 1760-4.
2. Marini C, De Santis F, Sacco S. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36 (6) : 1115-9.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110 (9) : 1042-6.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285 (18) : 2370-5.

5. Skanes AC, Healy JS, Cairns JA. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28 (2) : 125-36.

## Summary

**Antithrombotic Therapy and Atrial Fibrillation: Anything new?** Most patients presenting with atrial fibrillation benefit from antithrombotic therapy. The CHADS<sub>2</sub> score is still the recommended algorithm for stratifying heart and stroke risk. However, patients with a CHADS<sub>2</sub> score of 0 are not all equal. In fact, some of them present with a heart and stroke risk high enough to support the use of an anticoagulant. It is also recommended to assess bleeding risk in all patients. A high score is not a contra-indication for anticoagulant therapy but warrants more frequent clinical re-assessment. The new anticoagulants have definite advantages for reducing the risk of thromboembolism, but current use is limited to specific indications. Only dabigatran is approved, and certain precautions apply to its use. Other molecules may be approved following publication of recent large-scale studies.

6. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S et coll. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27 (1) : 74-90.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5) : 1093-100.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125 (19) : 2298-307.
9. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146 (12) : 857-67.
10. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002; 113 (1) : 42-51.
11. Kalra L, Yu G, Perez I. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000; 320 (7244) : 1236-9.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12) : 1139-51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10) : 883-91.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364 (9) : 806-17.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11) : 981-92.

## Pour en savoir plus...

- ☉ Messier K, Lapierre M. Le dabigatran (Pradax) : une question de bon sang ! *Le Médecin du Québec* 2011; 46 (7) : 59-93.