

## Quelques préoccupations gériatriques avec les nouveaux anticoagulants oraux

Mounir Rhalimi<sup>1</sup>, D.Pharm., Pierre Jaecker<sup>2</sup>, M.D.

<sup>1</sup>Pharmacien, Centre hospitalier de Bertinot Juël, Chaumont-en-Vexin, France;

<sup>2</sup>Gérialtre, Centre hospitalier de Bertinot Juël, Chaumont-en-Vexin, France

Reçu le 20 décembre 2013; Accepté après révision le 30 janvier 2014

Alors que nos stratégies thérapeutiques relatives aux traitements antithrombotiques s'affinent, permettez-nous de partager notre point de vue gériatrique. Tessier et coll. ont clairement évalué l'étude ARISTOTLE qui compare l'apixaban et la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA)<sup>1,2</sup>. A la lecture de cet article, nous réalisons que deux questions fondamentales sont de nouveau posées aux cliniciens.

### Comment adapter les données de la médecine factuelle aux patients particuliers que nous recevons tous les jours a fortiori lorsque leurs caractéristiques s'écartent des standards ?

Pour notre part, nous nous intéresserons à une patientèle polypathologique dont l'âge moyen est de plus de 80 ans. La prévalence de la FA augmente avec l'âge : 70 % des patients souffrant de FA ont plus de 75 ans<sup>3</sup>. Les AVC constituent la complication principale de la FA. Le nombre annuel d'AVC est de 1,5 à 3,3 %, similaire en cas de FA paroxystique ou de FA permanente. La FA représente un facteur de risque majeur d'AVC chez le sujet âgé : le risque d'AVC attribuable à la FA est de 24 % entre 80 et 89 ans et de 35 % au-delà de 90 ans. Chez le sujet âgé, 80 % de ces AVC sont d'origine ischémique et 20% sont hémorragiques. Le contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque constituera également un objectif majeur. Le risque embolique d'AVC doit être évalué à partir du score CHADS2 dont l'âge  $\geq$  75 ans, est l'un des facteurs<sup>3,4</sup>.

Les traitements anticoagulants se sont limités pendant longtemps aux dérivés de l'héparine injectables et à l'administration orale d'antagoniste de la vitamine K pour la prévention de l'AVC dans la FA. Ces deux classes inhibent de manière indirecte la coagulation. Les nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur anti-X activé, ont été développés récemment avec comme objectif de supplanter les AVK<sup>5</sup>. Dans nos services gériatriques, le développement de cette nouvelle classe administrée par voie orale nous permet d'avoir une vision nouvelle de la coagulation mais également de remettre en

cause certains dogmes concernant la balance avantages/risques entre hémorragie et thrombose<sup>6</sup>.

### Efficacité et iatrogénie des AVK

Les avantages des AVK sont largement démontrés en cas de FA et apparaissent d'autant plus importants que les patients sont âgés. Globalement, les AVK réduisent le risque d'AVC de 64 % par rapport au placebo<sup>7</sup>. Le risque hémorragique des AVK est connu depuis longtemps. Ces médicaments ont une marge thérapeutique étroite. Ils présentent de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Malgré le recul dont nous disposons, les chiffres d'accidents hémorragiques et d'hospitalisations liés aux AVK sont alarmants. Une enquête publiée en 2011 montre que près de 35 000 hospitalisations seraient dues à une complication liée à l'utilisation de la warfarine (soit 33% des hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse)<sup>8</sup>.

### Efficacité et iatrogénie des nouveaux anticoagulants oraux

La méta-analyse des études RELY, ROCKET, ARISTOTLE menée auprès de 44 563 patients indique une efficacité supérieure des nouveaux anticoagulants pour la prévention des AVC en comparaison à la warfarine (RR = 0,78, IC95% = 0,67-0,92). La prise de NACO serait associée à un moindre risque d'hémorragie cérébrale (RR = 0,49, IC95% = 0,36-0,66)<sup>9</sup>. Les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie basée sur l'analyse du risque hémorragique proposent l'utilisation des NACO en première intention en raison d'un avantage clinique nettement favorable par rapport aux AVK<sup>10</sup>.

Les principales études cliniques n'ont pas retrouvé de risque supplémentaire lié au NACO par rapport aux AVK. Ainsi les saignements majeurs ont diminué par rapport aux AVK dans les études RE-LY (dabigatran 110 mg) et Einstein-PE (rivaroxaban), tandis que les saignements majeurs et cliniquement normaux ont diminué dans les études RE-COVER, RE-COVER II, REMEDY et MINISENTINEL (dabigatran)<sup>11</sup>.

En résumé, les nouveaux anticoagulants sont prometteurs pour la prise en charge des malades âgés souffrant de FA non valvulaire. Toutefois, leur élimination rénale et l'absence de contrôle biologique sont des facteurs importants à prendre en compte pour leur prescription. Une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min estimée par la formule de Cockcroft et Gault contre-indique leur utilisation. Leur demi-vie plus courte que celle des AVK et l'absence de surveillance de traitement imposent une bonne observance thérapeutique. À l'avenir, la mise au point d'antidotes et de tests biologiques spécifiques dans les situations d'urgences sont des enjeux particulièrement importants.

## Comment encourager nos patients à adhérer à la thérapeutique prescrite ?

Selon un rapport de l'OMS publié en 2003, résoudre le problème de non-observance thérapeutique représenterait un progrès plus important que n'importe quelle découverte

biomédicale<sup>12</sup>. Les nouveaux anticoagulants oraux ne disposent pour le moment d'aucun marqueur de prise et d'efficacité. L'objectivation de l'observance devient indispensable et pourrait être réalisée et suivie lors des consultations pharmaceutiques. Il s'agit d'un vrai défi que les pharmaciens devront relever!

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflits d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Tessier JF, Brisson J. Étude ARISTOTLE: comparaison entre l'apixaban et la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. *Pharmactuel* 2013;46:178-83.
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et coll. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
3. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L et coll. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gériologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013;11:117-43.
4. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS et coll. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36.
5. Smadja DM. Les nouveaux anticoagulants oraux : Halte à la polémique! *La revue du praticien* 2013;63:1044-7.
6. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Fibrillation auriculaire chez l'adulte – Choix de l'anticoagulothérapie (2013). [en ligne] [http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/outil\\_clinique\\_choix\\_anticoagulothérapie.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/outil_clinique_choix_anticoagulothérapie.pdf) (site visité le 14 décembre 2013).
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
8. Bunitz DS, Lovegrove MC, Shebab N, Richard CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
9. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et coll. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
11. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding MINISENTINEL. *N Engl J Med* 2013;368:1272-4.
12. World Health Organization. Adherence to long term therapies, time for action. Genève; WHO: 2003. p. 19-38.