

# EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville

[www.EPU95-montmorency.org](http://www.EPU95-montmorency.org)

## LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

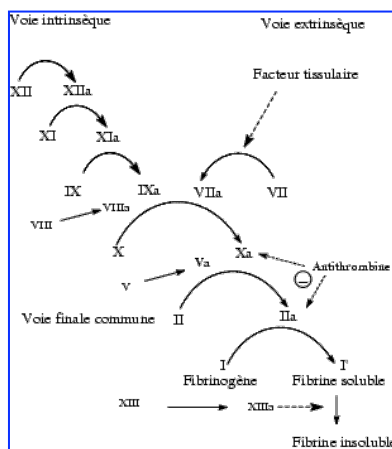
D'après un exposé du Pr Ludovic Drouet

Angio-hématologue - Hôpital Lariboisière

DPC du 13 septembre 2012

### 1. LA COAGULATION

#### 1.1. RAPPEL



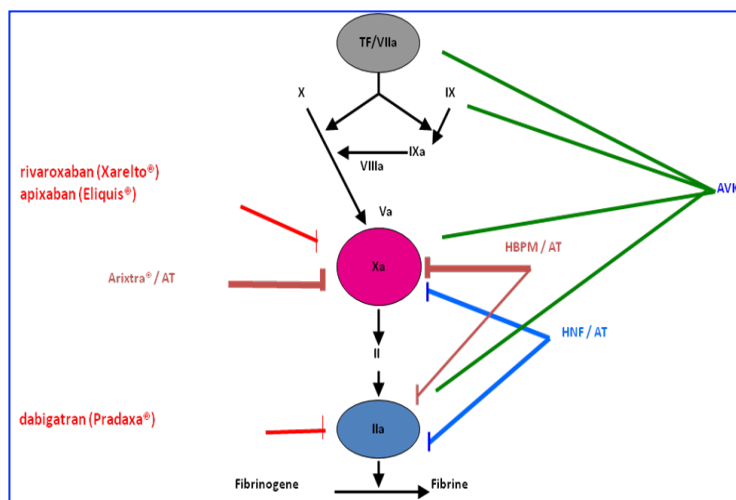
La coagulation regroupe l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obturera définitivement la brèche vasculaire.

Le but de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine sous l'action de la thrombine (IIa). Cette formation de fibrine correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique (cascade de la coagulation).

La thrombine n'existe pas à l'état physiologique. Elle est formée localement à partir d'un complexe moléculaire enzymatique (complexe prothrombinase), lui-même constitué de facteur X activé (Xa), de facteur V activé, de Ca<sup>2+</sup> et d'un phospholipide, le facteur 3 plaquettaire.

Le complexe prothrombinase peut être produit par 2 voies différentes, la voie endogène et la voie exogène.

#### 1.2. POINT D'IMPACT DES ANTICOAGULANTS



Il est présenté sur le schéma ci-dessus.

## 2. POUR DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ?

Les nouveaux anticoagulants ont été développés pour proposer une alternative aux AVK.

### **Être une molécule synthétique dirigée contre une cible unique**

Deux options techniques ont été choisies soit d'antagoniser la thrombine par les antithrombiniques directs (anti-IIa), soit de bloquer la génération de thrombine par les antagonistes du facteur Xa. (anti-Xa).

Les deux options prises sont semblables au plan thérapeutique, cependant, les processus thrombotiques sont complexes et de ce fait, il aura des situations thrombotiques dans lesquelles une option pourra être plus pertinente

### **Avoir une demi-vie courte...**

Ceci pour que l'effet anticoagulant disparaisse rapidement quand le traitement est arrêté et ne dure pas plusieurs jours comme avec les AVK. Le revers de la médaille est, qu'en cas de mauvaise observance, on peut avoir un risque de perte d'efficacité, de rebond ou encore d'hypercoagulabilité.

### **Avoir une rapidité d'action...**

Le fait qu'une molécule soit efficace en quelques heures est un avantage.

### **Avoir une pharmacologie prévisible...**

C'est un réel avantage par rapport aux AVK. Cependant, les premières données de monitoring de ces nouvelles molécules dans la vraie vie mettent en évidence des variabilités importantes.

### **Ne pas avoir de nécessité d'une surveillance ni d'adaptation thérapeutique**

C'est le grand soulagement des patients et des médecins pour lesquels avec les AVK, la nécessité des INR réguliers est une contrainte importante. Le revers de la médaille est quand un patient aura une complication hémorragique, il va vouloir savoir la raison du saignement : surdosage, affection associée, problème technique peropératoire, etc. Pour le patient qui doit être opéré ou subir un geste invasif alors qu'il est sous traitement, on voudra savoir si on peut opérer ou intervenir et dans la négative, dans combien de temps.

Pour chaque molécule, il va falloir en fonction de la dose administrée et du temps entre l'administration et la prise de sang savoir quel est le taux plasmatique attendu (et quel est le maximal acceptable tant pour définir l'anticoagulation idéale ou le retour à une hémostase acceptable) et par quel test on peut au mieux le mesurer.

Si le patient saigne ou est à risque de saignement du fait de l'anticoagulant dans un contexte d'urgence, il faudra pouvoir corriger rapidement l'effet anticoagulant et pouvoir surveiller cette correction sur des tests adaptés à mettre en place et à savoir interpréter.

Pour chaque molécule, il va falloir, en fonction de la dose administrée et du temps entre l'administration et la prise de sang, savoir quel est le taux plasmatique attendu et par quel test on peut au mieux le mesurer.

### **Pouvoir donner une dose fixe**

Cela est plus simple et plus facile mais le concept a des limites.

### **Ne pas avoir d'interactions médicamenteuses**

Les interactions nombreuses avec les AVK.

Avec les nouveaux anticoagulants, des interactions sont encore possibles par les molécules agissant sur la p-gp et pour deux d'entre eux, potentiellement avec le cytochrome P 450 3A4.

### **Pouvoir être utilisé chez les patients fragiles**

C'est un point capital car la cible de ces nouvelles molécules sont la fibrillation auriculaire, pathologie du sujet âgé et très âgé, volontiers polypathologique et recevant de nombreux médicaments. Ce sont ces points qui font que seuls moins de 50 % des sujets de plus de 75 ans qui actuellement devraient recevoir un AVK bénéficient d'un traitement anticoagulant.

### **Disposer d'un antidote**

Jusqu'à maintenant ces nouveaux anticoagulants oraux ne disposent pas d'antidote spécifique (alors que l'on a la vitamine K et les facteurs de coagulation pour les AVK).

Ce désavantage pourrait n'être que temporaire car un anticorps dirigé contre le dabigatran et un facteur Xa inactivé recombinant sont en cours de développement et pourrait peut-être dans les années à venir combler ce besoin majeur d'avoir un antidote spécifique et efficace pour toutes ces molécules.

### Avoir un moyen qui assure la compliance des patients

La surveillance régulière de la compliance aux AVK par l'INR va disparaître avec ces nouvelles molécules pour lesquelles aucun contrôle ne sera nécessaire ce qui rend impératif la mise en place d'une politique d'éducation, de suivi et d'encadrement de ces patients.

## 3. PORTRAIT DES MOLECULES COMMERCIALISEES

### 3.1. LE DABIGATRAN (PRADAXA™)

#### 3.1.1. SON PROFILE

C'est une anti-thrombine directe existant uniquement sous forme orale. Il inhibe directement la thrombine circulante mais aussi la thrombine liée aux réseaux de fibrine des thrombi. Cet effet est plus difficilement obtenu avec les héparines qui agissent en complexe avec l'antithrombine donc formant des molécules dont la grande taille ne leur permet pas de pénétrer au cœur des caillots. Le dabigatran etexilate ou Pradaxa® est spécifique de la thrombine (il n'inhibe d'autres sérines protéases).

Il possède une pharmacologie particulière. Après administration orale, le dabigatran etexilate est rapidement transformé en sa forme active, le dabigatran. Le pic de concentration est atteint en 2 heures après l'absorption orale. Sa demi-vie est en postopératoire chez le sujet sain à fonction rénale normale de 14-17 heures et son élimination est à 85 % rénale. Sa biodisponibilité est faible, 6,5 % mais il existe peu de variabilité inter individuelle, et pas d'interaction avec l'alimentation.

Il n'est pas métabolisé par le CYP450

#### 3.1.2. SES INDICATIONS HOMOLOGUEES

Il a son AMM pour :

- La prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
- La prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque, antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, FEVG < 40 %, insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 NYHA, ≥ 75 ans, ≥ 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle.

Les contre-indications sont

- Les saignements, les troubles de l'hémostase ou une lésion organique susceptible de saigner
- Les atteintes hépatiques associées à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique
- L'insuffisance rénale sévère en cas de Clcr < 30 mL/min
- Administration concomitante avec un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine ou le tacrolimus

Les interactions médicamenteuses connues sont avec :

- Les antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ainsi que l'aspirine, quelle que soit l'indication et la dose
- Les antiarythmiques : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil
- Les antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- Les anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Certains antibactériens : rifampicine, clarithromycine
- Les AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2
- Certaines plantes, comme le millepertuis
- -Inhibiteurs de protéases (ritonavir, ...), et les médicaments de la transplantation, ciclosporine, tacrolimus

#### 3.1.3. POSOLOGIE

##### Prévention des événements thromboemboliques veineux

220 mg par jour, soit 2 gélules à 110 mg en **une prise**

Instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.

### **Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque**

300 mg (1 gélule à 150 mg **deux fois par jour**). Le traitement doit être poursuivi au long cours  
220 mg (1 gélule de 110 mg **deux fois par jour**) pour les patients à risque accru (âgés > 80 ans et ceux traités de façon concomitante par du vérapamil)

#### **3.1.4. HEMORRAGIE SOUS DABIGATRAN**

Il n'existe aucun antidote au dabigatran. Le traitement doit être arrêté et une diurèse suffisante doit être maintenue.

Le dabigatran peut être dialysé, mais il n'existe aucune donnée clinique permettant de démontrer l'utilité de cette approche.

## **3.2. LE RIVAROXABAN (XARELTO™)**

### **3.2.1. SON PROFIL**

C'est inhibiteur direct du facteur Xa.

Il présente une biodisponibilité d'environ 80 %, une concentration maximale obtenue en 2 à 4 heures, une demi-vie d'élimination terminale de 7 à 11 heures expliquant la fréquence d'une administration quotidienne dans une indication préventive

Il a son AMM pour

- La prévention des événements thromboemboliques veineux post-intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- La prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge supérieur ou égal à 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ;
- Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

Les contre-indications et les interactions médicamenteuses sont similaires.

### **3.2.2. POSOLOGIE**

#### **Prévention des événements thromboemboliques veineux [prothèses totales de genou (PTG) et de hanche (PTH)]**

10 mg par jour, en **une prise**.

Instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules une fois par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours pour la PTG et 28 à 35 jours pour la PTH.

#### **Traitement de la thrombose veineuse profonde et prévention**

20 mg en **une prise**

15 mg en **deux prises puis une seule prise quotidienne**

#### **Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque**

20 mg par jour, en **une prise**

15 mg par jour, en **une prise** en cas d'insuffisance rénale

### 3.2.3. HEMORRAGIE SOUS RIVAROXABAN

L'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban. Le produit n'est probablement pas dialysable

En cas de saignement :

- Retarder l'administration suivante ou interrompre le traitement.
- Traitement symptomatique adapté : compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion

En cas de saignement mettant en danger la vie du patient, une administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée.

A ce jour, cependant, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par le rivaroxaban n'est pas documentée. Cette recommandation est basée sur des données non cliniques limitées.

### 3.3. ELIQUIS™ (APIXABAN)

C'est inhibiteur direct du facteur Xa.

Il possède une AMM pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La dose recommandée est de 2,5 mg **deux fois par jour**. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Le passage d'anticoagulants par voie parentérale à l'apixaban (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante.

Pour la prothèse totale de hanche, la durée de traitement est de 32 à 38 jours. Pour la prothèse totale de genou, la durée de traitement est de 10 à 14 jours.

### 3.4. L'EDOXABAN

Ce médicament n'est commercialisé, à ce jour qu'au Japon. Il est en cours de développement dans la fibrillation auriculaire (étude « ENGAGE ») avec deux doses (30 et 60 mg) et une possibilité d'adapter les doses en les réduisant de moitié chez les patients fragiles.

### 3.5. EN RESUME

	Dabigatran (Pradaxa™)	Rivoxaban (Xarelto™)	Apixaban (Eliquis™)
FA non valvulaire	<b>150 mg x 2</b> <b>110 mg x 2</b> (risque hémorragique accru) CI = ClCr < 30	<b>20 mg x 1</b> ClCr 30 à 50 : <b>15 mg x 1</b> ClCr 15 à 30 : <b>15 mg x 1</b> + surveillance accrue CI = ClCr < 15	
Prévention en chirurgie orthopédique	<b>110 mg (2 gélules une prise)</b>	<b>10 mg x 1</b> 2 semaines PTG 5 semaines PTH ClCr 15-50 surveillance accrue CI = ClCr < 15	<b>2.5 mg x 2</b> 2 semaines PTG 4 à 5 semaines PTH CI = ClCr < 15
Traitement des TVP		<b>15 mg x 2</b> pendant 3 semaines → puis <b>20 mg x 1</b> pendant 3 à 6 mois ClCr 15-50 surveillance accrue CI = ClCr < 15	

## 4. LES INDICATIONS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

### 4.1. PREVENTION DES EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES APRES PROTHESE TOTALE DE HANCHE OU DE GENOU

#### 4.1.1. LE CONTEXTE

Les complications thromboemboliques surviennent pour une part au cours de l'hospitalisation mais aussi à distance.

Il faut distinguer plusieurs types d'événements thromboemboliques différents pour leurs conséquences et leurs risques, pour leur physiopathogénie, de par leur incidence relative dans les différents types de chirurgie orthopédique majeure et de par leur physiopathogénie :

- Les plus rares et les plus graves sont les thromboses proximales cliniquement manifestes et les embolies pulmonaires cliniques
- Les événements asymptomatiques en particuliers les thromboses veineuses distales asymptomatiques qui constituent numériquement l'incidence de loin la plus importante d'événements thromboemboliques.

On comprend l'importance qu'il y à prévenir les événements thrombotiques proximaux et les embolies pulmonaires alors que l'on peut se poser légitimement la question de savoir si il faut aggraver le risque hémorragique pour prévenir une thrombose veineuse distale des muscles du mollet dont le risque est encore mal apprécié.

Les grands registres cliniques sont concordants pour montrer que tant la mortalité postopératoire que l'incidence des événements cliniques thromboemboliques et cardiovasculaires a diminué d'un facteur 4 à 5 dans ces 25 dernières années, et que l'incidence des événements symptomatiques à 3 mois postopératoires est proche de 1 % avec un facteur prédictif majeur du risque qui est l'âge.

#### 4.1.2. LES RESULTATS « POOLÉS » DES ETUDES PIVOTS DES NOAC

Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Critère	Effacité	Hémorragies	
		Événements	Toutes	G raves
<b>RECORD 1-4</b> (n=12 729)	Critère composite	Rivoxaban = 0.5	2.8	0.3
		Enoxaparine = 1	2.5	0.2
		RRR = 52% (24 à 70%) p=0.001	NS	(NS)
<b>ADVANCE 1/2</b> (n=8 484)	Événements thromboemboliques	Apixaban = 0.7	3.6	0.7
		Enoxaparine = 1.5	4.2	0.8
		RRR=20% p=0.001	NS	NS
<b>Dabigatran</b>	Critère composite	Dabigatran 150 mg = 3.8 (NS)	5.6	1.1
		Dabigatran 220 mg = 3.0 (NS)	5.6	1.4
		Enoxaparine = 3.3	5.0	1.4
		NS	NS	NS

## 4.2. DANS LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

### 4.2.1. LE TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES (TVP) PAR ANTICOAGULANTS

Il est indispensable dès la suspicion clinique pour éviter les principaux risques initiaux liés à cette pathologie : l'extension, la migration embolique, puis la récurrence.

La prise en charge ambulatoire des patients atteints de TVP s'est largement développée et s'étend, depuis peu, à certains patients sélectionnés atteints d'embolie pulmonaire de pronostic favorable.

Elle nécessite, dans un temps très court, d'initier un traitement d'action rapide qui n'était possible jusqu'alors que par voie parentérale. Un traitement oral mais d'action retardée doit également être instauré d'emblée (AVK), qui nécessite du fait d'importantes variations de son effet entre individus et chez un même individu au cours du temps, une surveillance biologique régulière tout au long du traitement et de nombreuses explications et recommandations aux patients concernant la surveillance, les interactions alimentaires, médicamenteuses, etc. Cette phase initiale où se chevauchent traitement anticoagulant d'action rapide et traitement d'action retardée reste délicate à gérer.

### 4.2.2. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

Administrés par voie orale, ils ne nécessitent aucune surveillance biologique de leur efficacité ou de leur tolérance.

Des essais thérapeutiques de phase III chez les patients atteints de maladie veineuse thromboembolique ont été publiés pour deux d'entre eux, l'étude EINSTEIN pour le rivaroxaban et l'étude RE-COVER pour le dabigatran.

Comme ces médicaments sont éliminés par le rein, à 80 % pour le dabigatran, 33 % pour le rivaroxaban, l'insuffisance rénale peut limiter ou contre-indiquer ces traitements. Il en va de même pour l'insuffisance hépatique et globalement pour les patients à haut risque de saignement.

Le rivaroxaban ainsi que l'apixaban ne nécessitent pas de prétraitement par quelques jours d'HBPM.

La prudence s'impose encore toutefois pour toutes ces molécules pour plusieurs raisons : les patients inclus dans ces essais souvent plus jeunes et ont moins de comorbidités que les patients vus en routine, et l'extrapolation des résultats devra se faire avec précaution. Par ailleurs, l'absence d'antidote constitue une limite commune à tous ces traitements, même si les firmes pharmaceutiques travaillent activement à résoudre ce problème.

## **4.3. DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE ?**

### **4.3.1. LA FIBRILLATION AURICULAIRE (FA)**

C'est une épidémie du XXI<sup>e</sup> siècle. C'est le trouble du rythme le plus fréquent, l'incidence augmente régulièrement avec l'âge pour toucher plus de 10 % des sujets de plus de 80 ans.

C'est un facteur de risque (FDR) majeur et indépendant d'accident embolique notamment cérébral, de handicap et de mortalité. Compte tenu du vieillissement de la population, l'enjeu de santé publique est majeur.

### **4.3.2. LES AVK**

Jusqu'à récemment, le traitement par AVK était le seul traitement à avoir démontré une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'embolie systémique, réduction de près de deux sur trois par rapport au placebo, et de 30 à 40 % par rapport à l'aspirine. Ce bénéfice est essentiellement observé dans le groupe de patient en FA à risque thromboembolique modéré à élevé.

Le prix à payer pour cette efficacité est le risque hémorragique, notamment intracérébral, qui augmente de manière exponentielle avec l'INR. Par ailleurs, de nombreuses limites sont à porter au crédit des AVK :

- Un index thérapeutique étroit,
- Une variabilité inter- et intra-individuelle,
- Des interactions médicamenteuses,
- La nécessité d'une surveillance biologique régulière et rapprochée.

### **4.3.3. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS**

#### **4.3.3.1. Les essais pivots**

Leur intérêt a été clairement montré au travers de 4 études comprenant plus de 60 000 patients avec des résultats allant dans la même direction, même si études ne sont pas directement comparables.

Les études RELY et ARISTOTLE se sont adressées à des patients avec une FA et un facteur de risque embolique alors que l'étude ROCKET a inclus des patients avec une FA et deux FDR ou plus.

Les études montrent par rapport au traitement par AVK une réduction des accidents hémorragiques cérébraux et une non-infériorité, voire une supériorité dans la réduction des complications thromboemboliques.

#### **4.3.3.2. Les principaux résultats des études pivots**

Les critères d'évaluation ont été les suivants

- Critère primaire composite d'efficacité : AVC (y compris hémorragique) et embolie systémique
- Critères secondaires d'efficacité : AVC ischémique et non identifié, AVC hémorragique, mortalité globale, mortalité vasculaire, infarctus du myocarde
- Critère de sécurité primaire : saignements majeurs
- Critères de sécurité secondaires : saignements gastro-intestinaux et intracrâniens



Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	<b>RE-LY Dabigatran</b>	<b>ROCKET AF Rivoxaban</b>	<b>ARISTOLE Apixaban</b>
<b>Efficacité</b>	<b>Critère principal/an</b> W=1.69% vs. D 110 mg =1.53% (P<0.001 NI) → RRR=9% (+11 à -26%) D 150 mg=1.11% (P<0.001 supériorité → RRR=34% (18 to 47%) <b>Mortalité</b> W=4.13% vs. D 110 mg=3.75% (P=0.13) D 150 mg=3.64% (P=0.051)	<b>Critère principal/an</b> R 1.7% vs. W 2.2% RRR=21% (4 à 34%) ; P<0.001 (non infériorité) <b>ITT /an</b> R 2.1% vs. W 2.4% RRR=22% (-26 à +3%) ; P<0.001 (NI) ; P=0.12 (supériorité)	<b>Critère principal/an</b> APIX 1.27 vs. W 1,6% RRR=21% (5 à 36%) P<0.001(NI) ; p=0.01 (supériorité) <b>Mortalité/an</b> APIX=3.5% vs. W=3,94% RRR=11% (1 à 20%) p=0.04
<b>Saignements</b>	<b>Majeurs</b> W=3.36% vs. D 100mg=2.71% (P=0.003) D=150 mg=3.11% (P=0.31) <b>Intracrânien</b> W=0.38% vs. D 110 mg=0.12% (P<0.001) D 150 mg=0.10% (P<0.001)	<b>Tout saignement/an</b> R 14.9% vs. W 14.5% HR=1.03 (0.96 to 1.11); P=0.44 <b>Réduction du risque de</b> - Intracrânien : 0.5% vs. 0.7%, P=0.02 Hémorragies fatales : 2% vs. 0.5%, P=0.003	<b>Majeurs/an</b> APIX 2.1 % vs. ASA 3.0% RRR=31% (20 à 40%); P<0.001
<b>Commentaire</b>	18 000 AF + 1 FR d'AVC Age moyen 71 (65 -78) ans En ouvert 2 bras 150 mg x2 ou 110 mg x2 CHADS moyen : <b>2</b> (33% ≥3, 20% AIC/AIT)	14 000 patients Age moyen 73 ± 9 ans Double-aveugle 20 mg/jour (15 mg/jour si Clcréat = 30-50 mL/min) CHADS moyen : <b>3.5</b> (87% ≥ 3; 55% avec AIC/AIT) → Plus sévères	18 000 patients Age moyen 70 (63 – 76 ans) Double-aveugle 2x5 mg/j (2x2.5 mg/j chez patients à risque) CHADS moyen : <b>2</b> (30% ≥ 3 ; 14% avec AIC/AIT)

#### 4.3.3.3. En synthèse NAO vs. warfarine

Pour le critère primaire (AVC et embolie systémique)

- Réduction du risque relatif (RRR) de 22% (IC à 95% de 8 à 33%)

Pour les critères secondaires

- RRR (AVC ischémique et non précisé) de 13% (de 1 à 23%)
- RRR (AVC hémorragique) de 55% (de 32 à 69%)
- RRR (mortalité globale) de 12% (de 5 à 18%)
- RRR (mortalité vasculaire) de 13% (de 2 à 23%)

Pour le critère de sécurité primaire

- Pas de différence significative : RRR de 28% (+ 9% à -28%)

Pour les critères de sécurité secondaires

- Moins de saignements intracrâniens : RRR de 51% (34 à 64%)
- Pas de différence pour les saignements gastro-intestinaux : HR 1,25 (0,91 à 1,72)

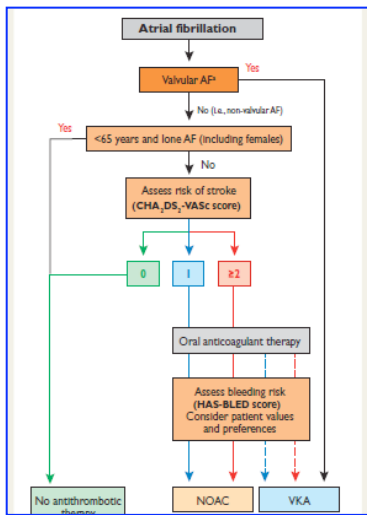
#### LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Le guide de pratique de l'European Society of Cardiology (ESC) recommande pour le choix d'un traitement thrombo-prophylactique en cas de FA de se baser en premier lieu sur le score CHADS2 (score de 0 à 6).

Aucun traitement anticoagulant n'est recommandé en cas de CHADS2 = 0 et d'absence d'autre facteur de risque.

Un anticoagulant est recommandé en cas de

- CHADS2 ≥ 2
- CHADS2 de 0-1 avec 1 facteur de risque majeur ou ≥ 2 facteurs de risque non majeurs sauf contre-indication



• Risque intermédiaire (1 facteur de risque non majeur) de préférence à l'aspirine

Par ailleurs, de nouveaux anticoagulants oraux ont été développés avec pour objectif, une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une meilleure maniabilité par rapport aux AVK (voie orale, absence de monitoring), et si possible à moindre coût.

Au vu de ces résultats probants, la Société Européenne de Cardiologie, en 2012 a mis à jour les recommandations de prise en charge de la fibrillation atriale, présentées dans le schéma.

Il faut souligner que les nouveaux anticoagulants, même s'ils représentent une avancée majeure, ne règlent pas tous les problèmes : celui de l'observance au traitement, du risque hémorragique, même s'il est réduit dans les essais.

De plus, plusieurs populations de patients n'ont pas été évaluées, comme les insuffisants rénaux sévères, les patients avec une FA valvulaire, avec prothèse mécanique.

## 5. LES ASPECTS PRATIQUES D'UTILISATION...

### 5.1. RELAIS DES AVK PAR DABIGATRAN/RIVAROXABAN ET INVERSEMENT ?

#### EN FONCTION DE L'INR

Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban :

- Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est = 2
- Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est = 3

#### EN FONCTION DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE OU DE L'INR

Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt du dabigatran/rivaroxaban :

- Clcr = 50 mL/min : 3 jours avant
- Clcr < 50 mL/min : 2 jours avant

Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit = 2

Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement :

- 48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran
- 24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban

#### EN RESUME...

Dabigatran	Rivaroxaban
<i>Relais des AVK par dabigatran/rivaroxaban : en fonction de l'INR</i>	
<i>Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban :</i>	
Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2	Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3
<i>Relais des dabigatran/rivaroxaban par un AVK : en fonction de la clairance de la créatinine ou de l'INR</i>	
<i>Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt du dabigatran/rivaroxaban :</i>	
- Clcr ≥ 50 mL/min : 3 jours avant	Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit ≥ 2
- 30 mL/min ≤ Clcr < 50 mL/min : 2 jours avant	
<i>Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement :</i>	
48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran	24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban

## 5.2. EN CAS DE CHIRURGIE OU DE GESTE INTERVENTIONNEL

### CHIRURGIES OU ACTES INTERVENTIONNELS PROGRAMMES

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et d'inconnues sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes :

- -Risque hémorragique faible : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après
- -Risque hémorragique modéré/élevé : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel.

Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.

### CHIRURGIES OU ACTES INTERVENTIONNELS NON PROGRAMMES

L'heure de la dernière prise doit être connue.

Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum.

## 5.3. PATIENTS AVEC SAIGNEMENTS MAJEURS OU MENAÇANT LE PRONOSTIC VITA

La demi-vie d'élimination des NOAC est courte mais cependant pas suffisamment pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure et il n'existe pas d'antidote. De ce fait, il est proposé :

- D'arrêter le traitement par anticoagulant oral
- D'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé
- De réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran

## 5.4. LES MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS ?

### IL N'Y A PLUS DE CONTROLE BIOLOGIQUE DE ROUTINE

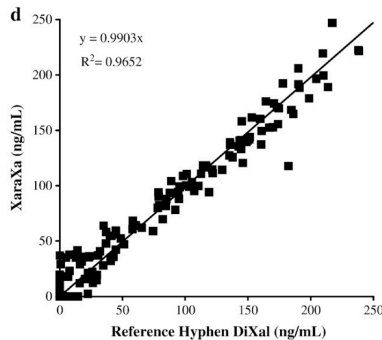
Le suivi régulier du patient permet

- De vérifier l'observance au traitement.
- De surveiller :
  - L'apparition de signes cliniques hémorragiques, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).
  - La fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines circonstances à risque, comme :
    - Certaines situations cliniques potentiellement associées à une fonction rénale altérée : hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses
    - Chez les patients fragilisés : grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale
  - -La survenue de troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, diarrhée, nausées
  - -Le niveau d'anticoagulation dans certaines situations sachant que :
    - Il n'existe pas de test biologique de routine validé à ce jour.
    - Des tests disponibles dans certains laboratoires spécialisés permettent d'estimer le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :

- En situation d'urgence face à des signes de thrombose ou d'hémorragie,
- Face à la nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
- En situation de risque hémorragique élevé,
- En cas de suspicion de surdosage

## QUELS TESTS ?

Parmi les tests globaux, le TQ est le test le plus sensible au rivaroxaban et il existe une relation linéaire avec la concentration plasmatique du principe actif chez des volontaires sains, chez des patients traités ou après supplémentation in vitro de pool de plasma normaux, avec une sensibilité variable en fonction des réactifs.



Les tests spécifiques basés sur la mesure de l'activité anti-Xa chromogénique (Rotachrom™, Biophen DiXa™, Coamatic heparin™) avec des plasmas calibrés par surcharge des principes actifs permettent une mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban. Ces tests nécessitent cependant des adaptations spécifiques à la mesure de ces substances.

Les tests basés sur la mesure de l'activité anti-thrombine, spécifiquement développés pour le dosage de dabigatran et utilisant des plasmas calibrés par surcharge de principe actif peuvent être utilisés. Avec un test fondé sur le temps de thrombine avec du plasma dilué (Hemoclot DIT™), les temps de coagulation s'allongent en proportionnalité linéaire de concentrations croissantes de dabigatran ajoutées à un pool de plasma normal.

Le temps d'écarine semble bien adapté pour mesurer l'effet anticoagulant de dabigatran avec un allongement proportionnel aux concentrations plasmatiques de dabigatran sur un large intervalle

## 6. CONCLUSION

Deux nouvelles classes d' anticoagulants oraux sont actuellement disponibles, les inhibiteurs directs de la thrombine, dabigatran et les inhibiteurs du facteur X activé, rivaroxaban, apixaban.

Il s' agit de molécules à absorption et effet rapides, administrées à des doses fixes sans besoin de contrôle de la coagulation.

Des grandes études randomisées ont montré globalement une équivalence avec les héparines et les AVK dans le traitement de la maladie thromboembolique, et dans la prévention des AVC dans la fibrillation atriale.

Des analyses par sous-groupes d' âge ont été faites chez les plus de 75 ans, où des réductions de doses sont nécessaires. De plus, leur élimination rénale (30 à 90 %) limite leur usage : contre-indiqués si ClCr < 30 ml/min, doses à réduire si ClCr entre 30 et 50 ml/min.

Pradaxa™, plutôt en face d'un risque embolique  
Xarelto™, plutôt en face d'un risque thrombotique

## ANNEXE I

### LES CARACTERISTIQUES PRINCIPALES

	Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer Ingelheim	Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer	Apixaban (Eliquis) BMS / Pfizer
Cible	Thrombine (IIa)	Facteur Xa	Facteur Xa
Administration	2 prises / jour	1 prise / jour	2 prises / jour
Biodisponibilité	6,5 % (pro-drogue)	60-80 %	50 %
Délai d'action	2 h	2-4 h	2 h
Demi-vie	12-17 h	5-13 h	9-14 h
Éliminations rénale	80%	33%	25%
Métabolisme	UGT	CYP3A4/A5 CYP2C8, CYP2J2	CYP3A4
Transport	P-gp	P-gp	P-gp
Fixation protéique	35%	95%	87%
Antidote	non	non	non

### LES INDICATIONS A CE JOUR ET LES ETUDES PIVOTS

		Prophylaxie PTH et PTG	ACFA	Traitement des TVP	Syndrome coronaire aigu	Prévention médicale
Antithrombine	Dabigatran	REVOLUTION	RELY	RECOVER		
	Rivaroxaban	RECORD	ROCKET	EINSTEIN	ATLAS	MAGELLAN
Anti-FXa	Apixaban	ADVANCE	ARISTOLE AVERROES	AMPLIFY	APPRAISE	ADOPT

### LES POSOLOGIES

Indication	Dosage	Dabigatran			Rivaroxaban		
		75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque			2 prises/j	2 prises/j		1 prise/j	1 prise/j
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	2 cp en 1 prise/j		2 cp en 1 prise/j		1 prise/j		
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë					2 prise/j puis 1 prise/j		1 prise/j

## ANNEXE II

CHADS <sub>2</sub> acronym	
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Aged ≥75 years	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Maximum score	6
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc acronym	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Aged ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (previous MI, PAD, or aortic plaque)	1
Aged 65–74 years	1
Sex category (i.e., female sex)	1
Maximum score	9

Adjusted stroke rate (% per year)			
CHADS <sub>2</sub> score		CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	
0	1.9%	0	0%
1	2.8%	1	1.3%
2	4.0%	2	2.2%
3	5.9%	3	3.2%
4	8.5%	4	4.0%
5	12.5%	5	6.7%
6	18.2%	6	9.8%