

# **NACO : première ou deuxième intention ?**

Dr François PHILIPPE  
Institut Mutualiste Montsouris  
Paris

# Liens d'intérêt

## *Investigateur d'études*

Abott, AstraZeneca, Boston Scientific, Cordis  
Bristol-Myers Squibb,  
Daiichi Sankyo-Lilly, SanofiAventis

## *Honoraires de lecture et/ou de board*

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boeringher,  
Cordis, Daiichi Sankyo-Lilly, Janssen, Merck,  
Roche, SanofiAventis, Takeda.

# Un peu de sémantique

- AVK
  - Anti-Vitamine K
  - **Anticoagulants oraux indirects** (inhibiteurs de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendantes)
  - Fluctuation d'efficacité (inter-individuelle, intra-individuelle selon régime et transit et coprescription)
- AOD :
  - **non AVK**
  - **Anti-coagulants Oraux Directs** (facteur Xa ou facteur IIa)
  - Moindre fluctuation
  - Ex NACO (Nouveaux Anti-Coagulants Oraux)

# AOD : 1<sup>ère</sup> ou seconde intention ?

- Avis européen de la Société Européenne de Cardiologie 2012
- Avis français de l'HAS 2013
- Pourquoi ces différences
- En pratique que faisons nous ?

# Indications des AOD : les recommandations européennes (ESC 2012)

- **FA non valvulaire** <sup>1</sup>

- Les AOD doivent être préférés aux AVK en cas de difficulté à équilibrer l'INR (< 70% du temps passé en zone thérapeutique entre 2 et 3) (grade IA)

## **Seconde intention**

- En raison d'un bénéfice clinique net avantageux, les AOD devraient être préférés aux AVK pour la majorité des pts porteurs d'une FA non valvulaire avec CHADS<sub>2</sub>-VAsC ≥1 (Grade IIA)

## **Première intention**

- Une cardioversion peut être réalisée sous dabigatran (et probablement sous rivaroxaban) selon les mêmes modalités que sous AVK (Grade IB)

<sup>1</sup> ESC Guidelines; Eur Heart J 2012. <sup>2</sup> ACCP Guidelines; Chest 2012.

## Bon Usage du Médicament : que dit la HAS (Juillet 2013) ?

### Les AVK : la référence – Les non AVK : l'alternative

- Les AVK sont la référence dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire.
- Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.
- Dans la plupart des cas, les AVK restent les anticoagulants oraux de référence. Les anticoagulants oraux non AVK représentent une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.

Le choix sera fait **au cas par cas**, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc.

- La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment 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 ;
  - ou 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.

# AOD : 1<sup>ère</sup> ou seconde intention ?

Pourquoi ces différences ?

- Une vision scientifique
- Une vision médico-économique

# Une vision scientifique

- Les accidents des AVK
- Bénéfice clinique net des AOD :
  - Le bénéfice sur la prévention des AVC
  - Le risque hémorragique

# AVK : une iatrogénie importante, une prescription complexe

- **Epidémiologie**

- 900 000 patients traités annuellement en France par AVK

- **Les accidents hémorragiques liés aux AVK représentent la 1<sup>ère</sup> cause de iatrogénie grave<sup>1</sup>**

- AVK = 13% des hospitalisations pour effets indésirables
- AVK = 17 000 hospitalisations par an
- AVK = environ 4 000 morts par an

- **Leur prescription est complexe**

- Il existe une haute variabilité inter et intraindividuelle<sup>2</sup>
- Les interactions médicamenteuses et alimentaires avec les AVK sont nombreuses<sup>3,4</sup>
- Elle nécessite une surveillance régulière de l'INR et un ajustement fréquent des doses du fait d'une fenêtre thérapeutique étroite<sup>4</sup>

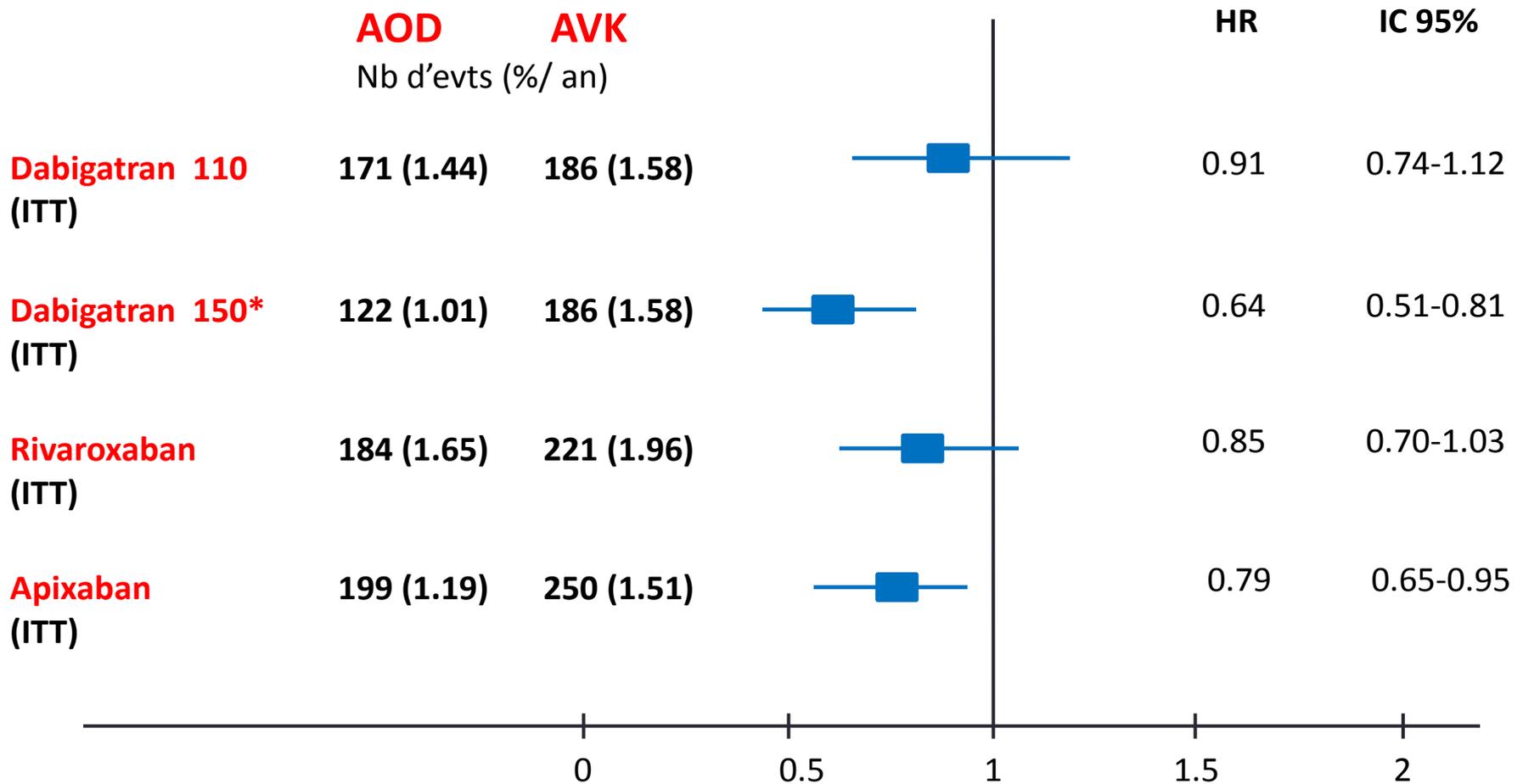
1. Gozalo C *et al.* Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les AVK. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008;20:21-55.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(9):2369-2429.
3. Nieuwlaat R *et al.* Underuse of evidence-based warfarin dosing methods for atrial fibrillation patients. *Thrombosis Research* 2010 ; 125 : e128-e131.
4. Afssaps. Bon usage. Mise au point sur le bon usage des médicaments AVK. Actualisation - Avril 2009. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

# Caractéristiques pharmacologiques des AOD

|                           | Dabigatran etexilate<br>(Pradaxa®) | Rivaroxaban<br>(Xarelto®)           | Apixaban<br>(Eliquis®)              |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Mécanisme d'action</b> | Anti IIa direct                    | Anti Xa direct                      | Anti Xa direct                      |
| <b>Délai d'action</b>     | Efficacité immédiate               |                                     |                                     |
| <b>Biodisponibilité</b>   | Faible (6%) prodrogue              | 80-100%                             | 50%                                 |
| <b>Pic (C max)</b>        | 2 - 4h                             | 2 - 4h                              | 3 - 4h                              |
| <b>Elimination</b>        | Rénale à 80%                       | Rénale (66%) et<br>hépatique/fécale | Rénale (27%) et<br>hépatique/fécale |

# Prévention des AVC et des embolies systémiques

## FA non valvulaire



Miller CS et al. Am J Cardiol 2012;110:453-460.

En faveur AOD

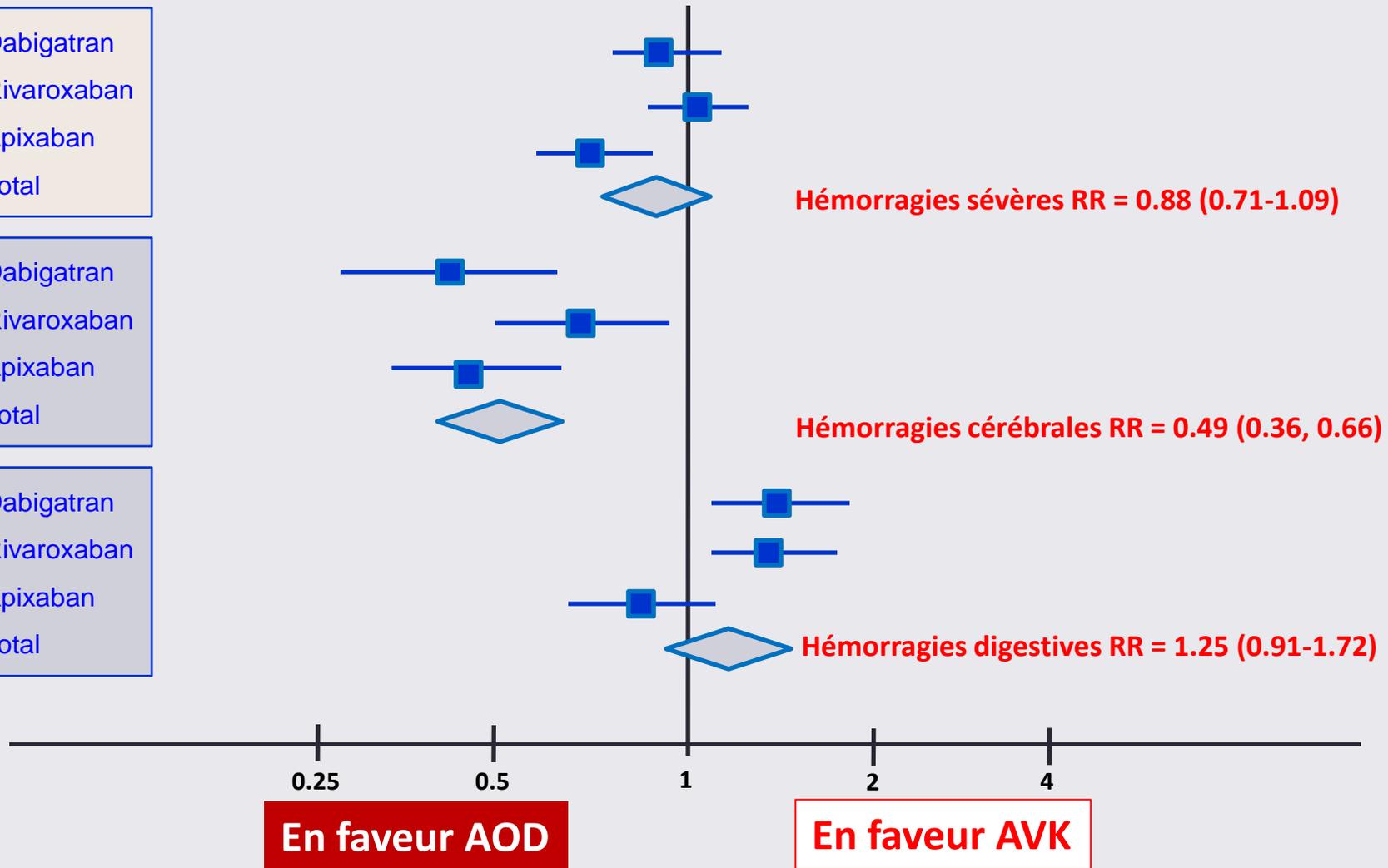
En faveur AVK

# Sécurité d'emploi des AOD

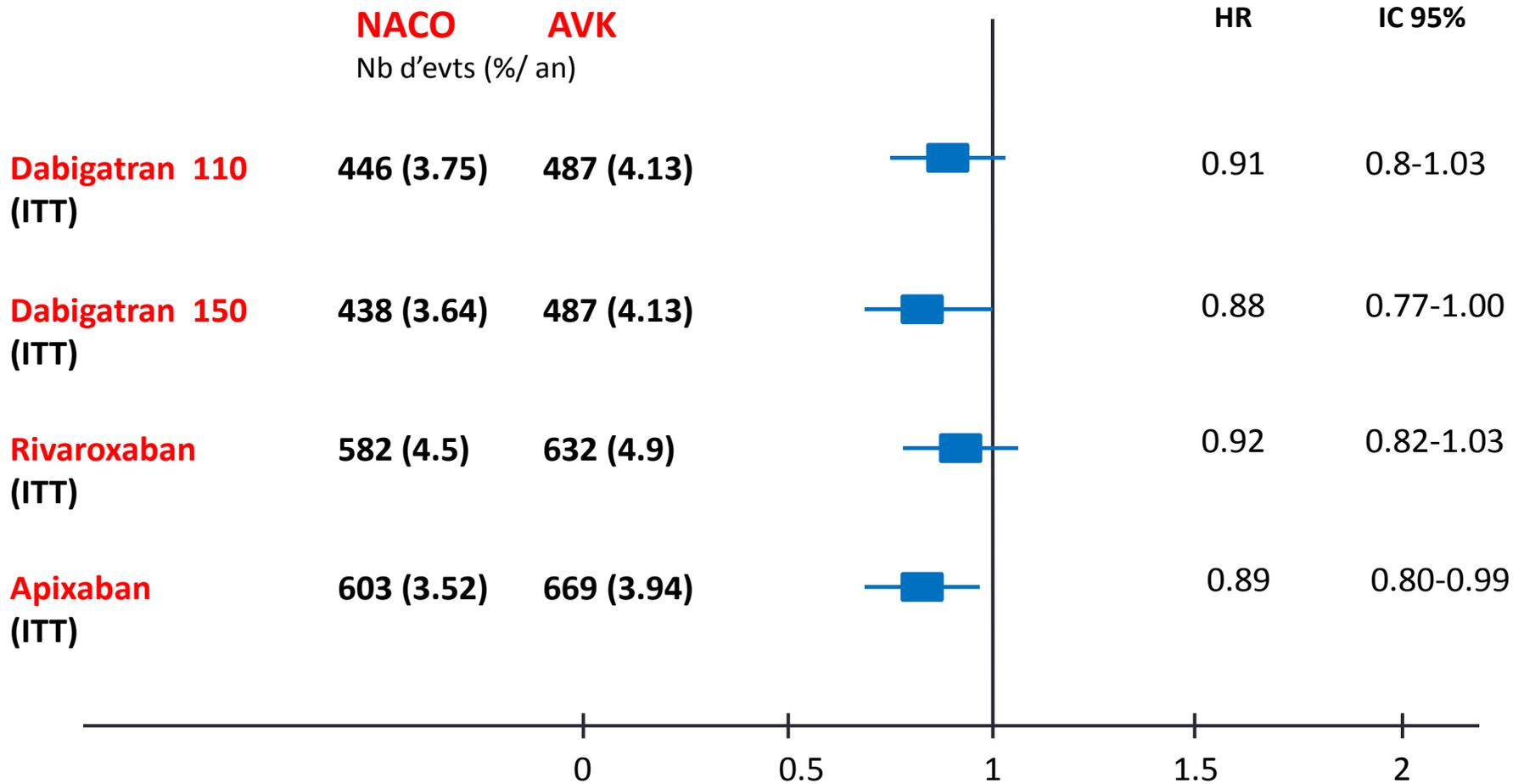
Dabigatran  
Rivaroxaban  
Apixaban  
Total

Dabigatran  
Rivaroxaban  
Apixaban  
Total

Dabigatran  
Rivaroxaban  
Apixaban  
Total



# Mortalité globale



Miller CS et al. Am J Cardiol 2012;110:453– 460.

**En faveur AOD**

**En faveur AVK**

# Une vision médico-économique

- Un surcoût potentiel en cas de switch
- Malgré la baisse potentielle des remboursements de biologie (INR)
- Accident hémorragique et antidote ?

# Intérêts et inconvénients des AOD comparés aux AVK

| AOD   | AVK   |
|---|---|
| Indiqué dans la FA non valvulaire<br><b>Non indiqué dans la FA valvulaire</b><br><b>Contre-indiqué si prothèse valvulaire</b><br><b>Contre-indiqué si IR sévère</b> | Indiqué dans la FA non valvulaire<br>Indiqué dans la FA valvulaire<br>Indiqué si prothèse valvulaire<br>Possible si IR sévère |
| Rapidité de l'apparition et de la disparition de l'activité, pas de relais nécessaire   | Délai d'action à l'introduction et à l'interruption, relais nécessaire  |
| Interactions médicamenteuses rares et absence d'interaction avec l'alimentation   | Interactions médicamenteuses fréquentes et influence avec l'alimentation  |
| Large fenêtre thérapeutique   | Fenêtre thérapeutique étroite   |
| Absence de surveillance de la coagulation   | Surveillance de la coagulation nécessaire   |
| Réduction des complications hémorragiques en particulier cérébrales (vs AVK)  | Moins de complications hémorragiques digestives sous warfarine (vs dabigatran et rivaroxaban)                                 |
| Antidote en 2015 (phases III, FDA)  | Antidote spécifique (vitamine K)  |
| Coût plus élevé du traitement journalier  | Coût de la biologie (INR)   |

# AOD en pratique : recommandations d'usage (1)

- **Précautions d'emploi :**
  - **Surveillance de la fonction rénale** : ClCr (Cockcroft) avant l'instauration du traitement puis
    - tous les ans si ClCr  $\geq$  60 ml/min
    - tous les 6 mois si ClCr 30-59 ml/min
    - tous les 3 mois si ClCr  $\leq$  30 ml/min
    - en fonction du contexte : déshydratation, médicaments néphrotoxiques...
  - **Risque hémorragique accru** en association antiagrégants plaquettaires ou AINS
  - **Education et sensibilisation du patient**
  - **Port de carte de traitement par AOD**
  - **Surveiller l'adhésion au traitement** : pas de relais, pas de surveillance biologique
  - Connaître les règles d'utilisation qui diffèrent d'une molécule à l'autre

# AOD en pratique : recommandations d'usage (2)

## • Contre indications :

- Sd hémorragique, trouble de l'hémostase ou affection à haut risque hémorragique
- **Insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min pour dabigatran et rivaroxaban, <15 ml/min pour l'apixaban )**
- Insuffisance hépatique sévère avec coagulopathie
- Grossesse et allaitement
- En association avec d'autres anticoagulants, les antifongiques azolés, les antiviraux inhibiteurs de protéase (**tous**), la ciclosporine, le tacrolimus (**dabigatran**)
- Porteurs de prothèses valvulaires ou FA associée à une valvulopathie

## • En cas d'oubli d'une prise

- ≤ 6h pour AOD à 2 prises quotidiennes (dabigatran, apixaban)
- ≤ 12h pour AOD à 1 prise quotidienne (rivaroxaban)
- > 6h pour AOD à 2 prises quotidiennes (dabigatran, apixaban)
- > 12h pour AOD à 1 prise quotidienne (rivaroxaban)
- **Jamais de dose de rattrapage (double dose le même jour)**

} Prendre la dose oubliée

} Attendre la dose suivante

# Synthèse

- **FA non valvulaire** <sup>1</sup>

- **Seconde intention (convergence HSA 2013 et ESC 2012)**

Les AOD doivent être préférés aux AVK en cas de difficulté à équilibrer l'INR (< 70% du temps passé en zone thérapeutique entre 2 et 3) (grade IA)

- **Première intention (ESC 2012 ± HAS 2013)**

En raison d'un bénéfice clinique net avantageux, les AOD devraient être préférés aux AVK pour la majorité des pts porteurs d'une FA non valvulaire avec CHADS<sub>2</sub>-VAsC ≥1 (Grade IIA), après vérification de la fonction rénale et prise en compte de l'âge (seuil 80 ans ?)

<sup>1</sup> ESC Guidelines;; Chest 2012.

# Back-up

# Posologie des AOD : CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC ≥ 1

| Posologie   | Dabigatran  | Rivaroxaban   | Apixaban   |
|---|---|---|--|
| <b>Posologie standard</b>                           | <b>150 mg x 2/j</b>   | <b>20 mg x 1/j</b>  | <b>5 mg x 2/j</b>  |
| <b>Situations à risque spécifiques à chaque AOD</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge : 75-80 ans</li> <li>- <math>30 &lt; \text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/mn}</math></li> <li>- Gastrite, oesophagite, RGO</li> </ul> <p>→ 110 mg x 2/j ou 150 mg x 2/j en fonction du risque hémique et thrombotique</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>30 \leq \text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/mn}</math></li> </ul> <p>→ 15 mg x 1/j</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge ≥ 80 ans</li> <li>- ≤ 60 kg</li> <li>- Créat ≥ 1,5 mg/dl ou 133 μmol/l</li> </ul> <p>→ 2,5 mg x 2/j si ≥ 2 critères de risque</p> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge &gt; 80 ans</li> <li>- Risque hémorragique élevé</li> <li>- Prise de vérapamil</li> </ul> <p>→ 110 mg x 2/j</p>  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>15 \leq \text{ClCr} &lt; 30 \text{ ml/mn}</math></li> </ul> <p>→ 2,5 mg x 2/j*</p>  |

\* L'ESC s'est positionnée contre l'usage des AOD chez les pts avec ClCr < 30 ml/mn (Eur Heart J 2012)

# Score CHA2DS2-VASC

- C : Congestive Heart Failure (IC congestive) 1 point
- H : HTA 1 point
- A2 : Age  $\geq$  75 ans 2 points
- D : Diabète 1 point
- S2: Stroke (Antécédent AVC ischémique) 2 points
- VASC : maladie vasculaire (AOMI, carotides) 1 point
- A : Age 65-74 ans 1 point
- S: Sexe féminin 1 point

Risque élevé d'AVC : score  $\geq$  2

# Interactions médicamenteuses et potentialisation du risque hémorragique

## Communes aux AOD

|                                     |                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Aspirine                            | Quelle que soit la dose            |
| Autres anti-agrégants plaquettaires | Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor |
| AINS                                | Tous                               |
| Héparines                           | HNF, HBPM                          |
| Antibiotiques                       | Rifampicine, clarithromycine       |
| Antiépileptiques                    | Carbamazépine, phénytoïne          |
| Antifongiques azolés                | Kétoconazole, itraconazole         |
| Inhibiteurs de protéase             | Ritonavir                          |
| Plante                              | Millepertuis                       |

## Spécifiques au dabigatran

|                    |                                  |
|--------------------|----------------------------------|
| Antiarythmiques    | Amiodarone, quinidine, vérapamil |
| Immunosuppresseurs | Ciclosporine, tacrolimus         |

# Retentissement des AOD sur les tests de coagulation

|  | Dabigatran   | Rivaroxaban   | Apixaban  |
|--|--|---|---|
| Allongement temps de Quick   | +  | +   | <u>±</u> <sup>1</sup>   |
| Allongement du TCA   | ++   | +   | +   |
| Allongement du temps de thrombine <sup>2</sup> ou écarine <sup>3</sup> | ++   | -   | -   |
| Activité anti-IIa  | ++   | -   | -   |
| Activité anti-Xa   | -  | ++  | ++  |
| Tests spécifiques utiles   | <b>Activité anti-IIa</b> <sup>4</sup><br><i>Résultats en ng/ml</i> | <b>Activité anti-Xa</b> <sup>4</sup><br><i>Résultats en ng/ml</i> | <b>Activité anti-Xa</b> <sup>4</sup><br><i>Résultats en ng/ml</i> |

<sup>1</sup> Un TP normal sous apixaban peut être faussement rassurant

<sup>2</sup> Ecarin chromogenic assay Stago

<sup>3</sup> Hemoclot DTI Hyphen Biomed

<sup>4</sup>A partir d'un étalonnage réalisé avec des plasmas lyophilisés calibrés spécifiques

# Situations d'urgence: chirurgie, acte invasif, hémorragie.

## Propositions de l'ANSM selon le GIHP / GEHT

Il n'existe aucun antidote spécifique

En l'absence de données suffisantes, il n'existe aucune recommandation

Hospitaliser le patient, collaborer avec l'hémostasien et l'anesthésiste-réanimateur

### Chirurgie ou acte invasif non programmés

- Arrêt de l'AOD : l'heure de la dernière prise doit être connue
- Evaluer la fonction rénale : ClCr
- Discuter avec l'hémostasien: bilan d'hémostase à réaliser, dosage spécifique, interprétation
- Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum

### Complication hémorragique majeure ou menaçant le pronostic vital

- **Avant tout, prise en charge non spécifique de tout choc hémorragique**
- Discuter avec l'hémostasien: bilan d'hémostase à réaliser, dosage spécifique, interprétation
- En l'absence d'antidote spécifique et en cas d'hémorragie non contrôlée, les concentrés de complexe prothrombinique (CCP = Kanokad<sup>®</sup>, Octaplex<sup>®</sup>, ou FEIBA<sup>®</sup>) et facteur VIIA humain recombinant (NovoSeven<sup>®</sup>) peuvent être utilisés
- Epuration extrarénale du dabigatran à discuter

# Arrêt des AOD

# 5 jours

## avant chirurgie ou gestes invasifs programmés

### Dernière prise avant intervention chirurgicale élektive

|                                  | Dabigatran   |       | Apixaban |       | Edoxaban <sup>a</sup> |       | Rivaroxaban |       |
|----------------------------------|--|-------|----------|-------|-----------------------|-------|-------------|-------|
|                                  | En l'absence de risque hémorragique et/ou si hémostasie locale adéquate possible: intervention à faire ≥12h ou 24h après la dernière prise selon la molécule |       |          |       |                       |       |             |       |
| Risque hémorragique              | Faible   | Elevé | Faible   | Elevé | Faible                | Elevé | Faible      | Elevé |
| Cl.Cr. ≥80 ml/min                | ≥24h   | ≥48h  | ≥24h     | ≥48h  | Aucune donnée         |       | ≥24h        | ≥48h  |
| Cl.Cr. 50-80 ml/min              | ≥36h   | ≥72h  | ≥24h     | ≥48h  | Aucune donnée         |       | ≥24h        | ≥48h  |
| Cl.Cr. 30-50 ml/min <sup>b</sup> | ≥48h   | ≥96h  | ≥24h     | ≥48h  | Aucune donnée         |       | ≥24h        | ≥48h  |
| Cl.Cr. 15-30 ml/min <sup>c</sup> | Pas d'indication   |       | ≥36h     | ≥48h  | Aucune donnée         |       | ≥36h        | ≥48h  |
| Cl.Cr. <30 ml/min <sup>c</sup>   | Pas d'indication officielle  |       |          |       |                       |       |             |       |

<sup>a</sup> A mettre à jour après finalisation des RCP

<sup>b</sup> Certains de ces pts peuvent être traités avec une dose moins élevée de dabigatran (110 mg, 2 fois/j), d'apixaban (2,5mg, 2 fois/j), ou de rivaroxaban (15 mg/j).

<sup>c</sup> Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie se sont positionnées contre l'usage des AOD chez les patients avec ClCr < 30 ml/mn dans la FA non valvulaire (ESC Guidelines; Eur Heart J 2012).

# Prise en charge d'une hémorragie aiguë sous AOD

