

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^{ère} 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** ¹

- 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 CHADS₂-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)

¹ ESC Guidelines; Eur Heart J 2012. ² 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^{ère} 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^{ère} cause de iatrogénie grave¹**

- 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 intraindividuelle²
- Les interactions médicamenteuses et alimentaires avec les AVK sont nombreuses^{3,4}
- Elle nécessite une surveillance régulière de l'INR et un ajustement fréquent des doses du fait d'une fenêtre thérapeutique étroite⁴

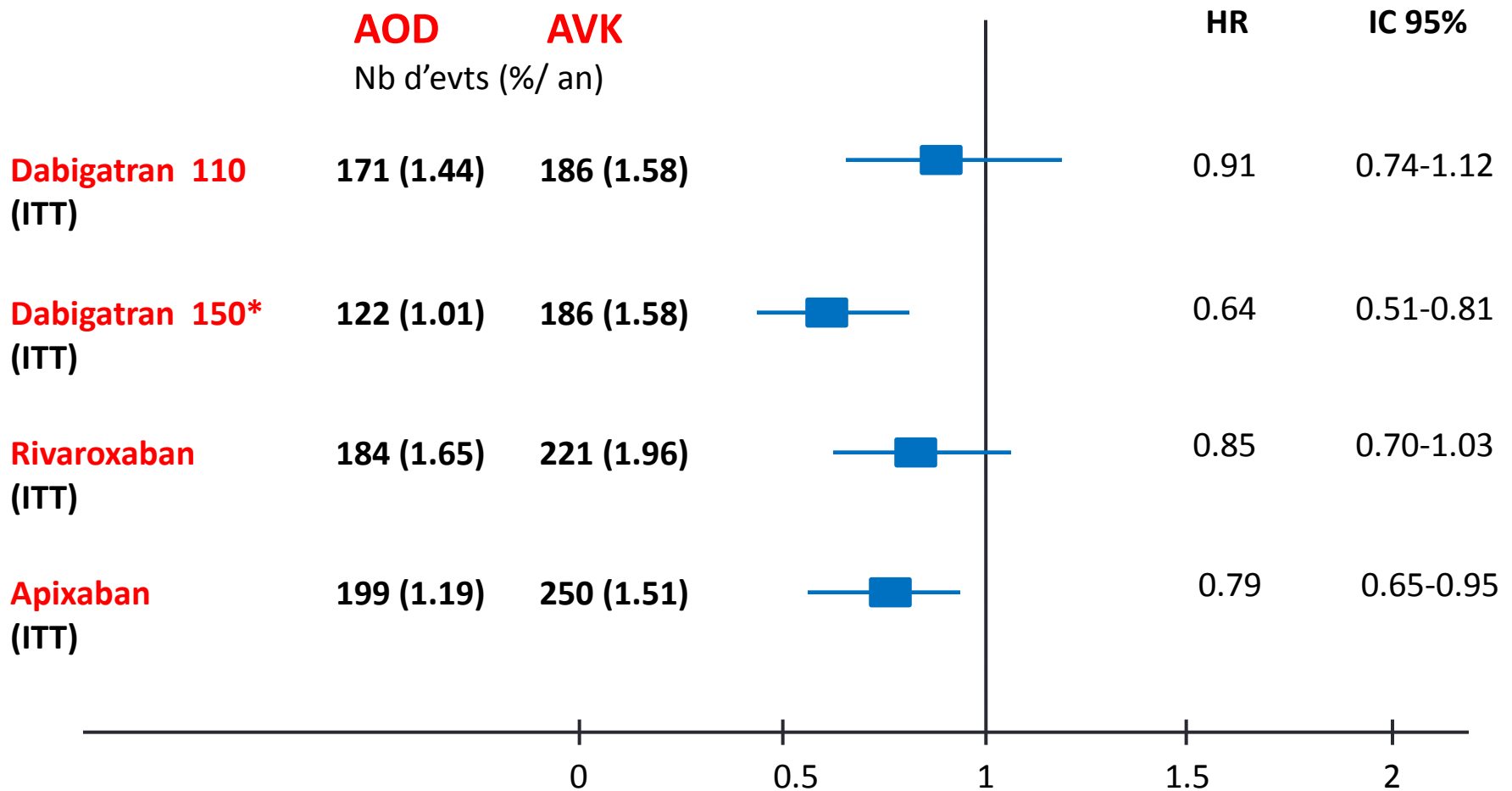
1. Gozalo C *et al.* Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les AVK. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008;20:21-55.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur 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

Caractéristiques pharmacologiques des AOD

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

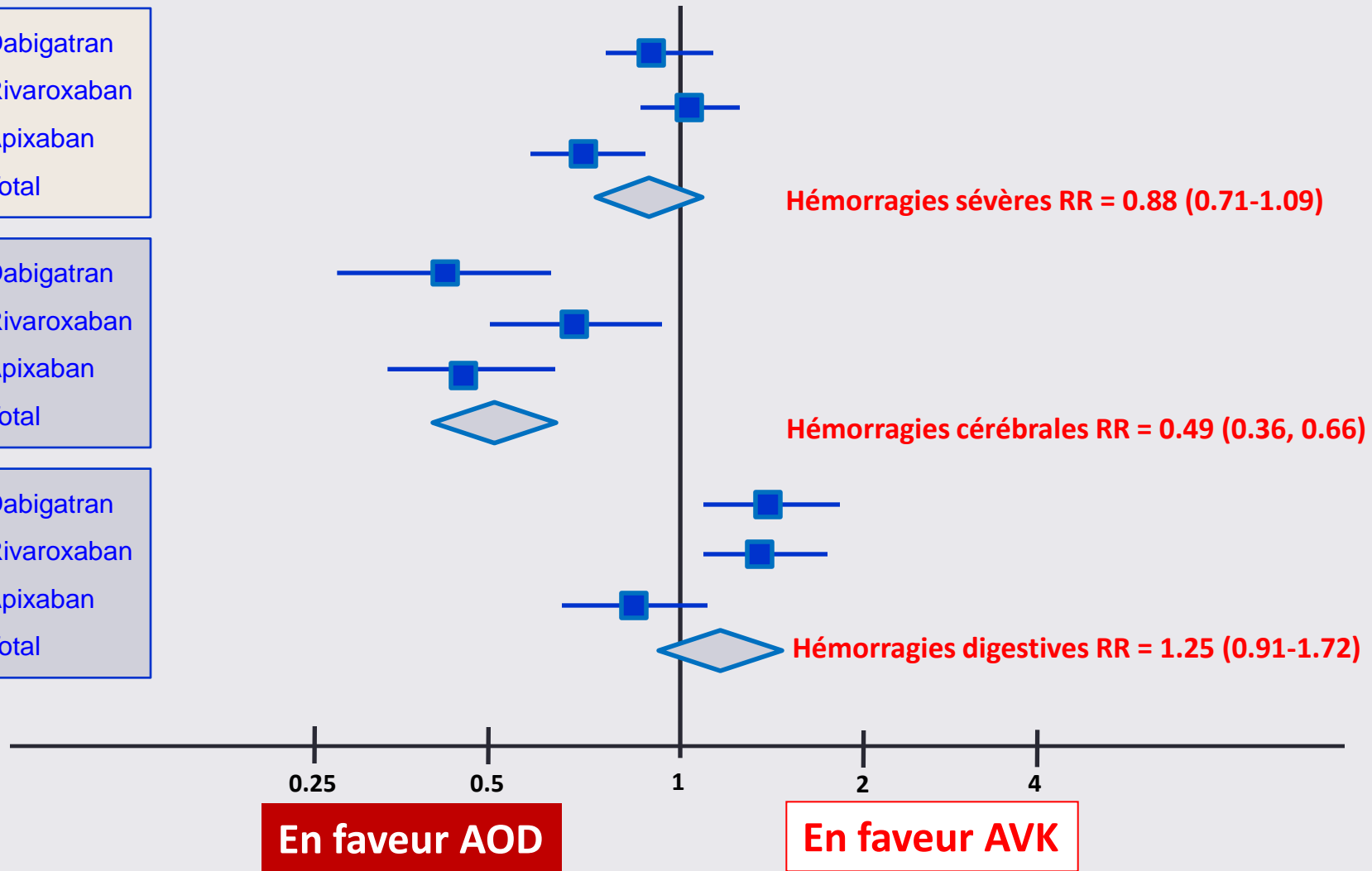
En faveur AVK

Sécurité d'emploi des AOD

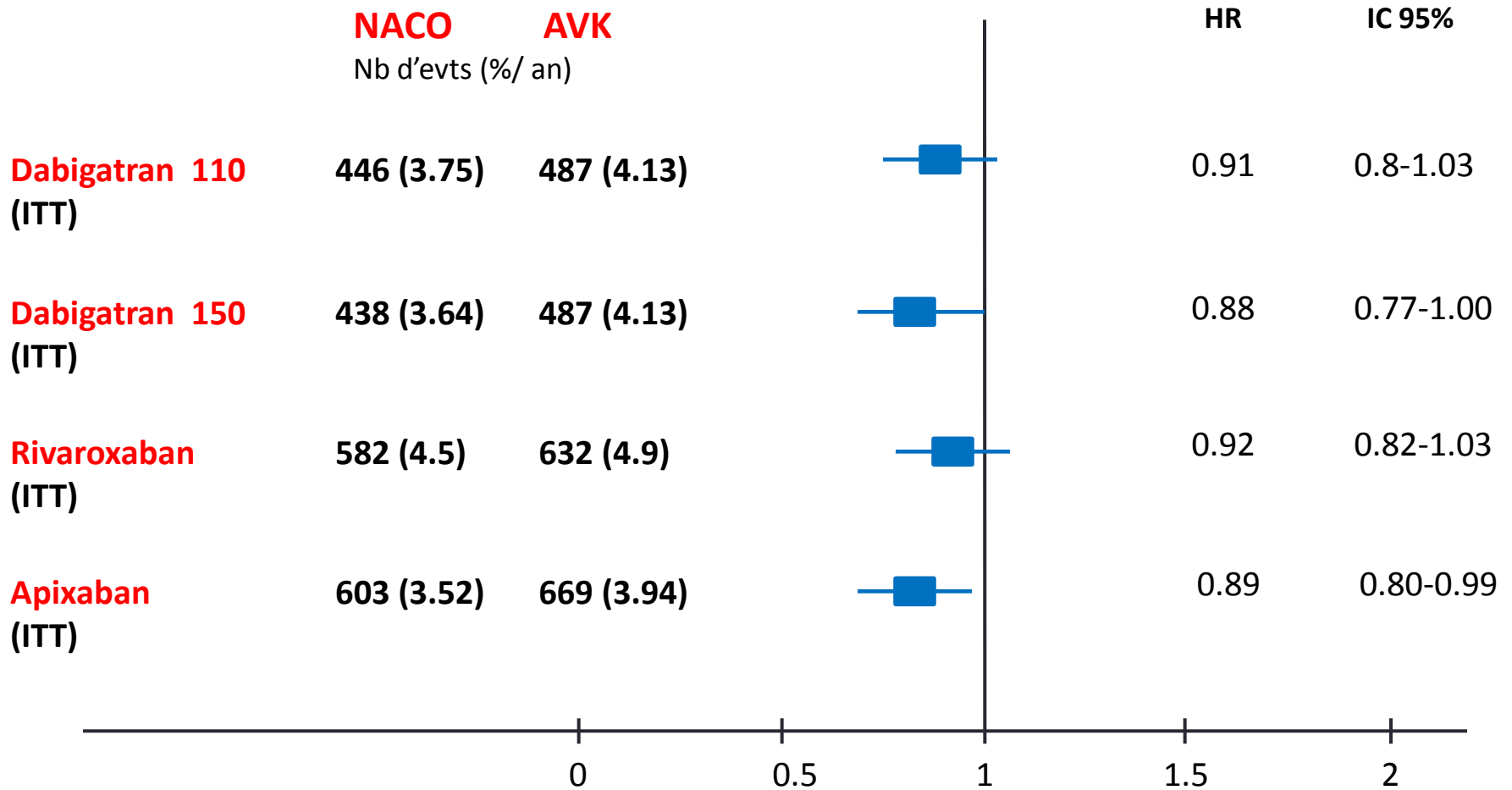
Dabigatran
Rivaroxaban
Apixaban
Total

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 Non indiqué dans la FA valvulaire Contre-indiqué si prothèse valvulaire Contre-indiqué si IR sévère	Indiqué dans la FA non valvulaire Indiqué dans la FA valvulaire Indiqué si prothèse valvulaire 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** ¹

- **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 CHADS₂-VAsC ≥1 (Grade IIA), après vérification de la fonction rénale et prise en compte de l'âge (seuil 80 ans ?)

¹ ESC Guidelines;; Chest 2012.

Back-up

Posologie des AOD : CHA2DS₂-VAsC ≥ 1

Posologie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Posologie standard	150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x 2/j
Situations à risque spécifiques à chaque AOD	<ul style="list-style-type: none"> - Âge : 75-80 ans - $30 < \text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/mn}$ - Gastrite, oesophagite, RGO <p>→ 110 mg x 2/j ou 150 mg x 2/j en fonction du risque hémorragique et thrombotique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - $30 \leq \text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/mn}$ <p>→ 15 mg x 1/j</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 80 ans - ≤ 60 kg - Créat ≥ 1,5 mg/dl ou 133 μmol/l <p>→ 2,5 mg x 2/j si ≥ 2 critères de risque</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Âge > 80 ans - Risque hémorragique élevé - Prise de vérapamil <p>→ 110 mg x 2/j</p>		<ul style="list-style-type: none"> - $15 \leq \text{ClCr} < 30 \text{ ml/mn}$ <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> ¹
Allongement du TCA	++	+	+
Allongement du temps de thrombine ² ou écarine ³	++	-	-
Activité anti-IIa	++	-	-
Activité anti-Xa	-	++	++
Tests spécifiques utiles	Activité anti-IIa ⁴ <i>Résultats en ng/ml</i>	Activité anti-Xa ⁴ <i>Résultats en ng/ml</i>	Activité anti-Xa ⁴ <i>Résultats en ng/ml</i>

¹ Un TP normal sous apixaban peut être faussement rassurant

² Ecarin chromogenic assay Stago

³ Hemoclot DTI Hyphen Biomed

⁴A 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[®], Octaplex[®], ou FEIBA[®]) et facteur VIIA humain recombinant (NovoSeven[®]) 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 ^a		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 ^b	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h	Aucune donnée		≥24h	≥48h
Cl.Cr. 15-30 ml/min ^c	Pas d'indication		≥36h	≥48h	Aucune donnée		≥36h	≥48h
Cl.Cr. <30 ml/min ^c	Pas d'indication officielle							

^a A mettre à jour après finalisation des RCP

^b 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).

^c 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

