

Fibrillation auriculaire non valvulaire

Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

Anticoagulants oraux antivitamine K et fibrillation auriculaire

- **Les antivitamines K sont indiqués en 1^{re} intention dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire.**
- Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (*International normalized ratio*).

Anticoagulants oraux non antivitamine K et fibrillation auriculaire non valvulaire

- **Trois anticoagulants oraux non antivitamine K** sont actuellement disponibles : l'apixaban (Eliquis[®]), le dabigatran (Pradaxa[®]) et le rivaroxaban (Xarelto[®]). L'apixaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont en commun l'absence de possibilité de surveillance de l'anticoagulation en routine et d'antidote à ce jour.
- Ces médicaments ont notamment l'AMM **dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que*** :
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire ;
 - âge ≥ 75 ans ;
 - insuffisance cardiaque (classe \geq II de la NYHA) ;
 - diabète ;
 - hypertension artérielle.
- Ces médicaments ne nécessitant pas de contrôle biologique, la dose à administrer est fixe.
- **La prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK.** En effet :
 - On ne dispose pour l'instant d'**aucune mesure de surveillance du degré d'anticoagulation induit en routine**. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
 - Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, **leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.**
 - Il n'existe pour l'instant **pas d'antidote ayant l'AMM en cas de surdosage.**

Les AVK : la référence en 1^{re} intention – Les non AVK : l'alternative en 2^e intention

- **Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique justifiant de 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 sont **une alternative**. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.

Le choix de l'anticoagulant doit être 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.
- **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 ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.**

* Les formes à 10 mg de Xarelto[®] et à 75 mg de Pradaxa[®] n'ont pas cette indication.

Les anticoagulants oraux non AVK en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Aspects pratiques

1. Quelle est la posologie des différents anticoagulants non AVK pour la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- **L'apixaban** (Eliquis®) est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.

Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

- **Le dabigatran** (Pradaxa®) est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La posologie la plus faible est indiquée si l'âge est ≥ 80 ans, en cas de co-traitement par vérapamil, ou d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignements. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn).

Le moment de la prise, par rapport à l'alimentation, ne modifie pas son efficacité.

- **Le rivaroxaban** (Xarelto®) est utilisé à la posologie de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La posologie la plus faible est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est < 15 mL/mn.

Pour optimiser sa biodisponibilité **il doit être pris avec des aliments.**

Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.



Attention – Ces trois médicaments ont aussi l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou, mais à des posologies différentes.

L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

2. Quels sont les facteurs de risque de saignement ?

- **Insuffisance rénale chronique**

C'est en elle-même un **facteur de risque de saignement**. De plus, les anticoagulants non AVK sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est principalement éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.

Le dabigatran est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/mn.

Le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 mL/mn ; il doit être utilisé avec prudence si ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/mn.

L'apixaban n'est pas recommandé si ClCr < 15 mL/mn ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de ClCr < 30 mL/mn.

- **Âge > 75 ans – Poids < 50 kg** pour Pradaxa® ou **<60 kg** pour Eliquis®

Ce sont d'autres **facteurs de risque de saignement** dont il faut tenir compte. Les anticoagulants oraux non AVK sont à éviter dans ces situations, par manque de données cliniques et l'impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

3. Quelles sont les précautions d'emploi et la surveillance ?

■ **Observance du traitement**

Lors de chaque consultation, il faut rappeler au patient l'importance d'une observance rigoureuse.

Cet impératif doit être rappelé sur **une carte mentionnant le traitement anticoagulant**. Ce document, dont le port est nécessaire, précise aussi de ne pas arrêter, ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre(s) traitement(s), quels qu'ils soient, sans consulter. En cas de saignement, cette carte précise que le patient doit demander immédiatement un avis médical.

Un horaire de prise régulier est conseillé.

■ **Surveillance biologique**

● Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.

● La fonction rénale et le dosage de l'hémoglobine doivent être évalués au moins chaque année et, si besoin, en cas d'événement intercurrent.

● Chez les patients de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, une surveillance semestrielle de la créatininémie est requise.

Si la clairance de la créatinine était initialement < 30 mL/mn, la fonction rénale doit être évaluée tous les 3 mois dans le cas d'un traitement par Eliquis® ou Xarelto® un traitement par Pradaxa® est contre-indiqué dans ce cas.

4. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un anticoagulant non AVK ?

■ En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.

■ Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

5. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

■ Une simple **surveillance** du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des anticoagulants non AVK.

6. Que faire en cas de saignement sous anticoagulant non AVK ?

■ Il n'existe actuellement **pas d'antidote spécifique**. Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte).

■ En l'absence d'antidote, il est important de **bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée**.

● Avec l'apixaban et le rivaroxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.

● Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.

■ Des mesures locales d'hémostase peuvent être utiles, ainsi que, selon l'abondance du saignement, des transfusions de culots globulaires, des transfusions plaquettaires, un remplissage vasculaire...

■ Contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé.

7. Comment passer des AVK aux anticoagulants non AVK (et inversement) ?

■ **Il n'y a aucune raison de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant non AVK.**

■ Lorsque **le remplacement d'un AVK par un anticoagulant oral non AVK** est décidé :

● INR < 2 pour l'apixaban et le dabigatran et INR < 3 pour le rivaroxaban : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;

● $2 \leq \text{INR} < 2,5$ (pour l'apixaban) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;

● $\text{INR} \geq 2,5$ (pour l'apixaban) : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au-dessous de 2.

■ **En cas de remplacement d'un anticoagulant oral non AVK par un AVK :**

● la prise de l'anticoagulant oral non AVK devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 . Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient ;

● l'anticoagulant oral non AVK pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise d'anticoagulant non AVK.

8. Quels sont les risques d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants non AVK ?

- L'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (voir pour chaque médicament le *Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **hausse du taux plasmatique** de l'anticoagulant, majorant le risque d'accident hémorragique.
- Par ailleurs, l'association d'un anticoagulant oral non AVK à **un autre anticoagulant ou à un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire** accroît le risque de saignement.
- Enfin, l'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (voir pour chaque médicament le *Résumé des Caractéristiques du Produit*) peut provoquer une **diminution du taux plasmatique** de l'anticoagulant, responsable d'un risque thrombo-embolique.

9. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous anticoagulant non AVK ?

- **Intervention planifiée**
 - En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.
 - Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 48 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et CICr entre 30 et 50 mL/mn.
 - Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures. La prévention antithrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé.
- **Intervention non planifiée**

L'anticoagulant oral doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible 24 heures après la dernière prise.

10. Quelles différences entre les 3 anticoagulants oraux non AVK ?

- L'apixaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs directs du facteur Xa. Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine.
- L'apixaban a le mieux démontré son intérêt, en termes de niveau de preuve, par rapport à la warfarine.
- L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et le dabigatran peut être associé à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu et d'hémorragie digestive par rapport à la warfarine.
- La Commission de transparence a donc estimé que :
 - le service médical rendu est important pour Eliquis® (apixaban) et Xarelto® (rivaroxaban) et il est modéré pour Pradaxa® (dabigatran) ;
 - l'amélioration du service médical rendu d'Eliquis® est mineure par rapport aux AVK ; Pradaxa® et Xarelto® n'offrent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK.