

## Fibrillation auriculaire non valvulaire

# Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®)

### Anticoagulants oraux antivitamine K et fibrillation auriculaire

- **Les antivitamines K sont indiqués 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*), par prélèvements sanguins.

### Anticoagulants oraux non antivitamine K et fibrillation auriculaire non valvulaire

- **Trois anticoagulants oraux non antivitamine K** sont actuellement disponibles : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième 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.
- Ces médicaments ont notamment l'AMM **dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants\*** :
  - antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
  - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
  - insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ II de la NYHA ;
  - âge ≥ 75 ans ;
  - âge ≥ 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle ;
  - ▶ soit un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1.
- Ces médicaments ne nécessitent 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'**aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent**. 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 en cas de surdosage**.

### 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.**

\* Les formes à 10 mg de Xarelto® et à 75 mg de Pradaxa® n'ont pas cette indication. À la date de publication de cette fiche, Eliquis® n'est pas remboursé dans 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 en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- **L'apixaban** 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** est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (ulcère digestif, œsophagite, insuffisance rénale modérée). 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** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La plus faible dose 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.

**Il doit être pris avec des aliments** pour optimiser sa biodisponibilité.

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 les posologies sont 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 < 60 kg

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 chez ces patients et impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

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

#### ■ Observance du traitement

Le patient devra être informé de **l'importance vitale de l'observance du traitement, qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation.**

Cet impératif sera rappelé sur **une carte mentionnant le traitement anticoagulant.** Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

Cette carte pourra être complétée d'une **fiche de suivi** remise au patient. Cette fiche devrait mentionner le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, les résultats des examens biologiques effectués. L'utilisation de ce document, à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

Un horaire de prise régulier sera 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.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent : évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique ; doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : chez les sujets âgés 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, évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, évaluer la fonction rénale.

### 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.

La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament en deux prises par jour, jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par jour.

- 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 (< 3 pour le rivaroxaban) : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;
  - INR ≥ 2 et < 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;
  - INR ≥ 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : 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, accroissant 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 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 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et ClCr 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 non AVK 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.