

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Fibrillation auriculaire non valvulaire

Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

Il existe 2 classes d'anticoagulants oraux : les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) utilisés en cas de fibrillation auriculaire (valvulaire ou non valvulaire) et les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) utilisés en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les AVK dans la fibrillation auriculaire

- **Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire valvulaire et non valvulaire.**
- On distingue deux classes d'AVK : les dérivés coumariniques, l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®) et la warfarine (Coumadine®), et les dérivés de l'indanédione, par la fluindione (Previscan®).
- De manière singulière, la prescription de la fluindione est très majoritaire en France (près de 70 % des patients sous AVK). La warfarine est globalement l'AVK le plus prescrit dans le reste du monde.

Les AOD dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

- **Quatre anticoagulants oraux non antivitamine K d'action directe (AOD) sont actuellement indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire¹, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque thrombo-embolique², correspondant à un score CHA2DS2-VASc³ ≥ 1 pour les hommes et ≥ 2 pour les femmes.**
- On distingue deux modes d'anticoagulation directe :
 - les inhibiteurs directs du facteur Xa : apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) et edoxaban (Lixiana®). Ce dernier n'est pas commercialisé ;
 - et un inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran (Pradaxa®).
- Tous ont été comparés à la warfarine et ont obtenu un avis favorable au remboursement.

Principales caractéristiques des anticoagulants oraux

AVK	AOD
<ul style="list-style-type: none"> ■ Deux classes : <ul style="list-style-type: none"> ● dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine ; ● dérivé de l'indanédione : fluindione. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Deux classes : <ul style="list-style-type: none"> ● inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban (non commercialisé) ; ● inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Efficacité démontrée et usage ancien. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR (<i>International normalized ratio</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.

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

2. Au moins un des critères 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 ≥ 65 ans ; diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

3. Score de stratification prédictif du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale (Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263-72).

Principales caractéristiques des anticoagulants oraux (suite)

AVK	AOD
<ul style="list-style-type: none"> ■ Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR : <ul style="list-style-type: none"> • avantage : possibilité d'un suivi ; • inconvénient : nécessité d'un suivi en pratique courante. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Absence de suivi du degré d'anticoagulation : <ul style="list-style-type: none"> • avantage : suivi non nécessaire en pratique courante ; • inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anticoagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ajustement de la dose basée sur l'INR cible. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dose fixe.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : $\frac{1}{2}$ vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.).
<ul style="list-style-type: none"> ■ Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : <ul style="list-style-type: none"> • idarucizumab spécifique au dabigatran ; • aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> • acénocoumarol : 8 h ; • fluindione : 31 h ; • warfarine : 35 à 45 h. ■ On ne dispose pas du délai à partir duquel les patients sont anticoagulés. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> • apixaban : 8 à 15 h ; • dabigatran : 12 à 14 h ; • edoxaban : 8 à 10 h ; • rivaroxaban : 9 à 13 h.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Les interactions médicamenteuses et alimentaires induisent une variabilité du niveau d'anticoagulation. ■ Les AVK et les AOD exposent à un risque d'hémorragie potentiellement grave, corolaire de l'anticoagulation. 	

Les AVK et les AOD : traitements de 1^e intention

- Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention.
- Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait **au cas par cas** en tenant compte notamment :
 - du risque hémorragique ;
 - de l'âge et du poids;
 - de la fonction rénale;
 - de la qualité prévisible de l'observance ;
 - de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK ;
 - de la préférence du patient après une information adaptée.
- **L'âge, le petit poids et l'insuffisance rénale chronique étant en soi des facteurs de risque de saignement, une anticoagulation avec les AVK qui permet un suivi du degré d'anticoagulation est particulièrement indiquée.**
- **Si la prescription d'un AVK est envisagée, un AVK de la famille des coumariniques (warfarine ou acénocoumarol) doit être privilégiée, en notant que la warfarine est l'AVK le mieux évalué. La fluindione ne doit être envisagée qu'en dernière intention au regard du risque d'atteintes immuno-allergiques, souvent sévères, apparaissant dans les 6 premiers mois et plus fréquemment observées qu'avec les autres AVK.**
- Chez les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois), bien équilibrés et avec une bonne tolérance au traitement, il n'y a pas de raison de modifier le traitement. Chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione, la fonction rénale doit être surveillée régulièrement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique.
- **Si la prescription d'un AOD est envisagée, il convient de prendre en considération son élimination rénale et les modalités de prescription propres à chaque médicament** telles que le nombre de prise, les critères de réduction de dose, les interactions médicamenteuses ainsi que les précautions d'emploi et les contre-indications.

- Le dabigatran est l'AOD qui est le plus éliminé par voie rénale et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 mL/min). Il est le seul AOD qui peut exposer les patients à une majoration du risque de syndrome coronarien aigu par rapport à la warfarine. La démonstration initiale de son efficacité repose sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve que celles des trois autres AOD. L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé. Il est le seul à disposer d'un agent de neutralisation spécifique.
- L'apixaban a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine.
- **Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par un anticoagulant oral efficace et bien toléré par un autre.**

Les anticoagulants oraux et le risque de mésusage

- La Haute Autorité de santé a identifié différents mésusages des AOD et des AVK, en particulier :
 - des sous dosages intentionnels, visant à diminuer le risque de saignement. Cette pratique n'a démontré ni son efficacité, ni son innocuité. Pour les AVK, la dose doit être adaptée au degré d'anticoagulation (INR cible recommandé).
 - leur utilisation en dehors de toute recommandation, chez des patients sans facteur de risque thrombo-embolique (CHA2DS2-VASC=0) ou ayant une maladie valvulaire pour les AOD.
- Le traitement anticoagulant est à discuter au cas par cas chez les patients à faible risque thrombo-embolique (score CHA2DS2-VASc égal à 1 pour les hommes et égal à 2 pour les femmes) en fonction des caractéristiques individuelles, en particulier du risque hémorragique, et des préférences du patient.
- Le non-respect des modalités de prescription des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique.

Les AOD en pratique

1. Quelle est la posologie des différents AOD 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 entre 15 et 29 mL/min), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
 - **Ledabigatran** 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 après évaluation du risque thromboembolique et hémorragique pour certains groupes de patients (âge de 75 à 80 ans, gastrite, oesophagite, reflux gastro-oesophagien, insuffisance rénale modérée, autres patients à risque augmenté de saignement). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et terminale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). 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 (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min). Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. **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.
- **Ledoxaban*** est utilisé à 30 ou 60 mg/jour en une prise quotidienne. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min), de poids ≤ 60 kg, de co-traitement par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kéroconazole. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

Attention !

Les AOD ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante.

Chez la femme enceinte, l'anticoagulation repose sur l'utilisation d'une héparine.

Chez la femme allaitante, les héparines et les AVK de la famille des dérivés coumariniques (warfarine, acénocoumarol) peuvent être utilisés.

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. Comment prescrire un AOD en cas d'insuffisance rénale chronique ?

- Les AOD sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est le plus éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.
- **L'apixaban** n'est pas recommandé si la CICr < 15 mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de CICr comprise entre 15 et 29 mL/mn.
- **Le dabigatran** est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (CICr) < 30 mL/min. En cas d'insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 à 50 mL/min), la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.
- **Le rivaroxaban** n'est pas recommandé en cas de CICr < 15 mL/min ; il doit être utilisé avec prudence et à faible dose (15 mg/jour) si la CICr est comprise entre 15 et 29 mL/min.
- **L'edoxaban*** n'est pas recommandé si la CICr < 15 mL/min ; il peut être utilisé, mais à faible dose (30 mg/jour), en cas de CICr comprise entre 15 et 29 mL/mn.

3. Comment prescrire un AOD en cas d'âge > 75 ans et/ou poids < 60 kg ?

- **L'apixaban** peut être utilisé chez ces patients, mais à faible dose (5 mg/jour) en présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL.
- **Le dabigatran** peut être utilisé, mais à faible dose (220 mg/jour), chez les patients âgés d'au moins 80 ans. Chez les patients âgés de 75 à 80 ans, la nécessité d'une faible dose doit être évaluée individuellement.
- **Le rivaroxaban** peut être utilisé à dose standard (20 mg/jour) chez ces patients.
- **L'edoxaban*** peut être utilisé, mais à faible dose (30 mg/jour), chez les patients avec un poids ≤ 60 kg.

4. L'importance de l'observance

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

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.).

5. Les modalités de la surveillance biologique des AOD

- Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la clairance de la créatinine 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.

6. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un AOD ?

- 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.
- En aucun cas la prise suivante ne doit être doublée pour compenser une dose oubliée.
- Pour l'**apixaban**, la dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle puis le traitement poursuivi normalement.
- Pour le **dabigatran**, la dose oubliée peut être prise si l'oubli est constaté jusqu'à 6 heures avant la dose suivante.
- Pour le **rivaroxaban** et l'**edoxaban**, le comprimé oublié doit être pris immédiatement et le traitement poursuivi normalement dès le lendemain, à la dose recommandée.
- 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. (Les gélules de Pradaxa ne doivent pas être déconditionnées).

7. 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 AOD.

8. Que faire en cas de saignement sous AOD ?

- Il est important de **bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée**.
- Avec l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban*, 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.
- La prise en charge des saignements repose sur des mesures non spécifiques qui devront être adaptées à la situation clinique : compression mécanique, geste hémostatique, transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, remplissage vasculaire, etc. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration de charbon actif peut être envisagée pour en limiter l'absorption digestive.
- **Le dabigatran est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (idarucizumab, Praxbind®). Son administration en cas d'hémorragie ne doit pas être systématique.** Elle est indiquée uniquement si une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran est requise, en cas :
 - de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital ;
 - d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes.

La décision de recourir à ce médicament doit prendre en compte différents paramètres comme la localisation et la gravité du saignement, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise, la fonction rénale, etc. Son utilisation est complémentaire aux traitements de support non spécifiques qui peuvent suffire à prendre en charge certaines hémorragies graves de façon optimale.

- Il n'existe actuellement **pas d'agent de neutralisation spécifique des trois autres AOD**.
- L'utilisation de facteurs de coagulation est insuffisamment évaluée à ce jour. Elle relève d'un cadre spécialisé.
- Les tests permettant de mesurer la concentration des AOD sont proposés par les sociétés savantes pour guider la prise en charge quand ils sont disponibles. Les tests d'hémostase conventionnels (TCA et TQ) ne sont pas utiles dans ce contexte.

9. Comment passer d'un AVK à un AOD (et inversement) ?

- **Il n'y a aucun argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un AOD et inversement.**
- Lorsque **le remplacement d'un AVK par un AOD** est décidé, la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai lorsque l'INR est < 2 pour l'apixaban et le dabigatran, < 3 pour le rivaroxaban et ≤ 2,5 pour l'edoxaban*.
- Lorsque **le remplacement d'un AOD par un AVK est décidé** :
 - la prise de l'AOD 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'AOD 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 de l'AOD.

10. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous AOD ?

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 ayant une CICr comprise entre 30 et 50 mL/min.
- En cas d'intervention à très haut risque hémorragique, telle que la neurochirurgie intracrânienne, ces délais pourront être prolongés.
- En cas de chirurgie à risque faible et en l'absence d'événement hémorragique particulier et/ou de contre-indication chirurgicale, la reprise du traitement peut avoir lieu au moins 6 heures après la fin du geste invasif, selon le schéma habituel du patient. En cas d'accident hémorragique peropératoire, les modalités de reprise sont celles à appliquer en cas de chirurgie à risque hémorragique modéré et majeur : la reprise du traitement anticoagulant est possible dès qu'une hémostase adéquate est obtenue, habituellement 24h à 72h après le geste, et que l'état clinique du patient le permet. Dans l'attente, et si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée, elle peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine au moins 6 heures après l'intervention.

Intervention non planifiée

- L'AOD 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.
- En cas de geste invasif urgent sous dabigatran, le recours à l'agent de neutralisation peut être envisagé dans certaines situations mais ne doit pas être systématique, notamment en cas d'intervention à risque hémorragique faible. La décision doit prendre en compte différents paramètres tel le risque hémorragique lié à l'intervention, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise ou la fonction rénale.

* Lixiana (edoxaban) n'est pas commercialisé.