

Université Saad Dahlab 1 - Blida

FACULTE DE MEDECINE

**9^{ème} Congres Maghrébin & 19^{ème} Congres National de La
SAARSIU**

13 au 15 Décembre 2018 Hôtel Mercure (Alger)

**Place des Anticoagulants Oraux Directs
dans l'arsenal thérapeutique de la Maladie
Thromboembolique Veineuse**

S . BOUDERRA

Service de Reanimation

EPH Sidi-Ghiles (Tipaza)

Introduction

Les anticoagulants :

- ❖ Médicaments indispensables et incontournables
- ❖ Autorisés dans le traitement et la prévention d'accidents thromboemboliques
- ❖ Efficacité largement démontrée
- ❖ Mais...

Ils associés à un risque hémorragique élevé



Prévention indispensable du risque iatrogénique

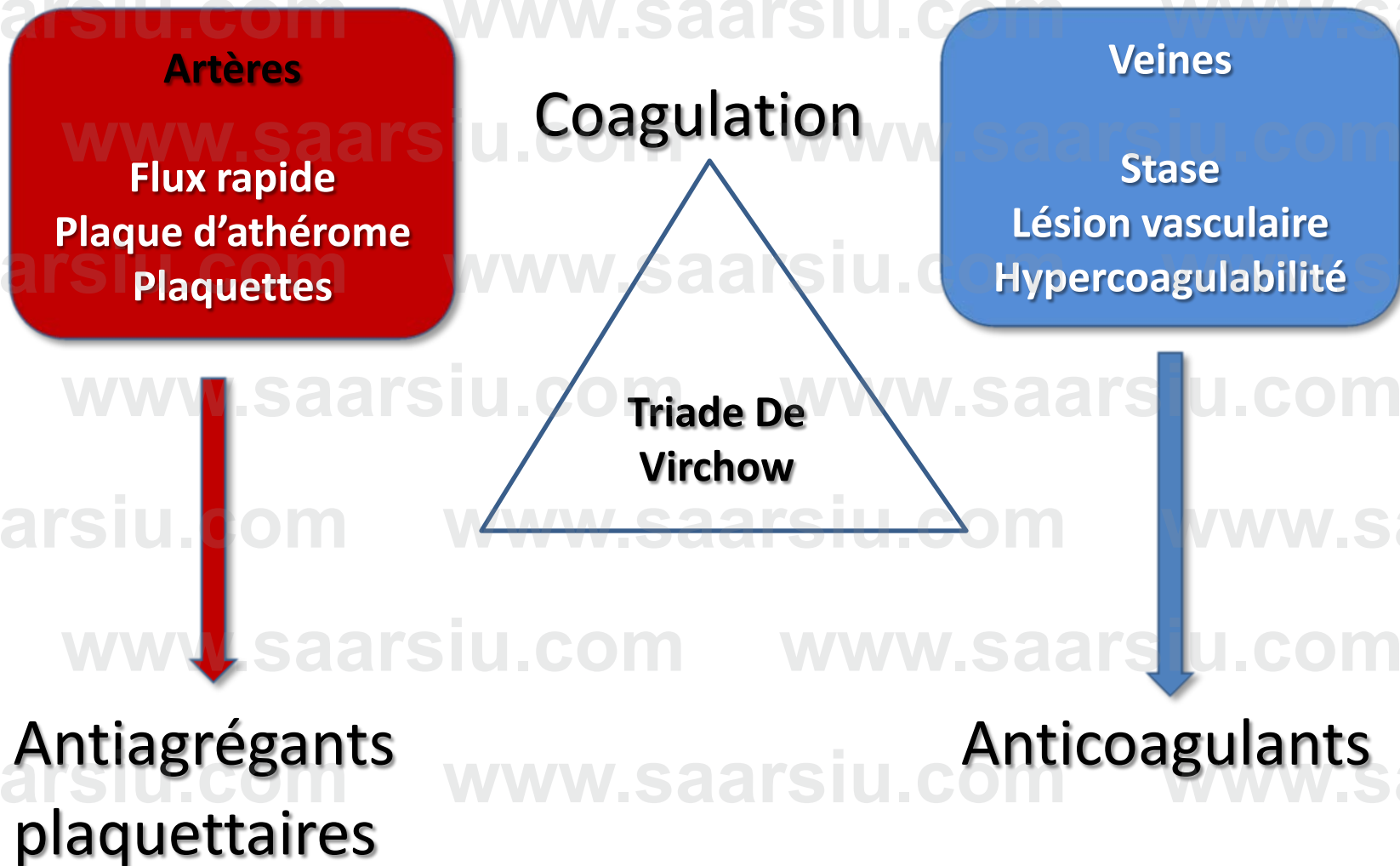
Introduction

- Depuis 2012, de **nouveaux médicaments** sont utilisés dans la maladie thromboembolique et ont désormais une place importante dans la prise en charge de cette pathologie.
- **Il s'agit des anticoagulants oraux directs (AOD):**
 - **Rivaroxaban (Xarelto®)**
 - **Dabigatran (Pradaxa®)**
 - **Apixaban (Eliquis®)**

AOD

- Les AOD constituent une avancée significative dans le traitement de **la fibrillation auriculaire non valvulaire** (FANV) et de la maladie thromboembolique veineuse.
- Outre leur gestion simplifiée par **l'absence de monitoring biologique** et d'adaptation posologique, ils permettent une réduction des hémorragies les plus graves et en particulier des hémorragies intracrâniennes, par rapport aux anti-vitamines K.
- Dose fixe, grâce à une biodisponibilité stable et une très large fenêtre thérapeutique
- Les données cliniques extraites de la « vraie vie » confirment ces avantages mis en avant par les études cliniques randomisées.

Thrombose : artérielle ou veineuse

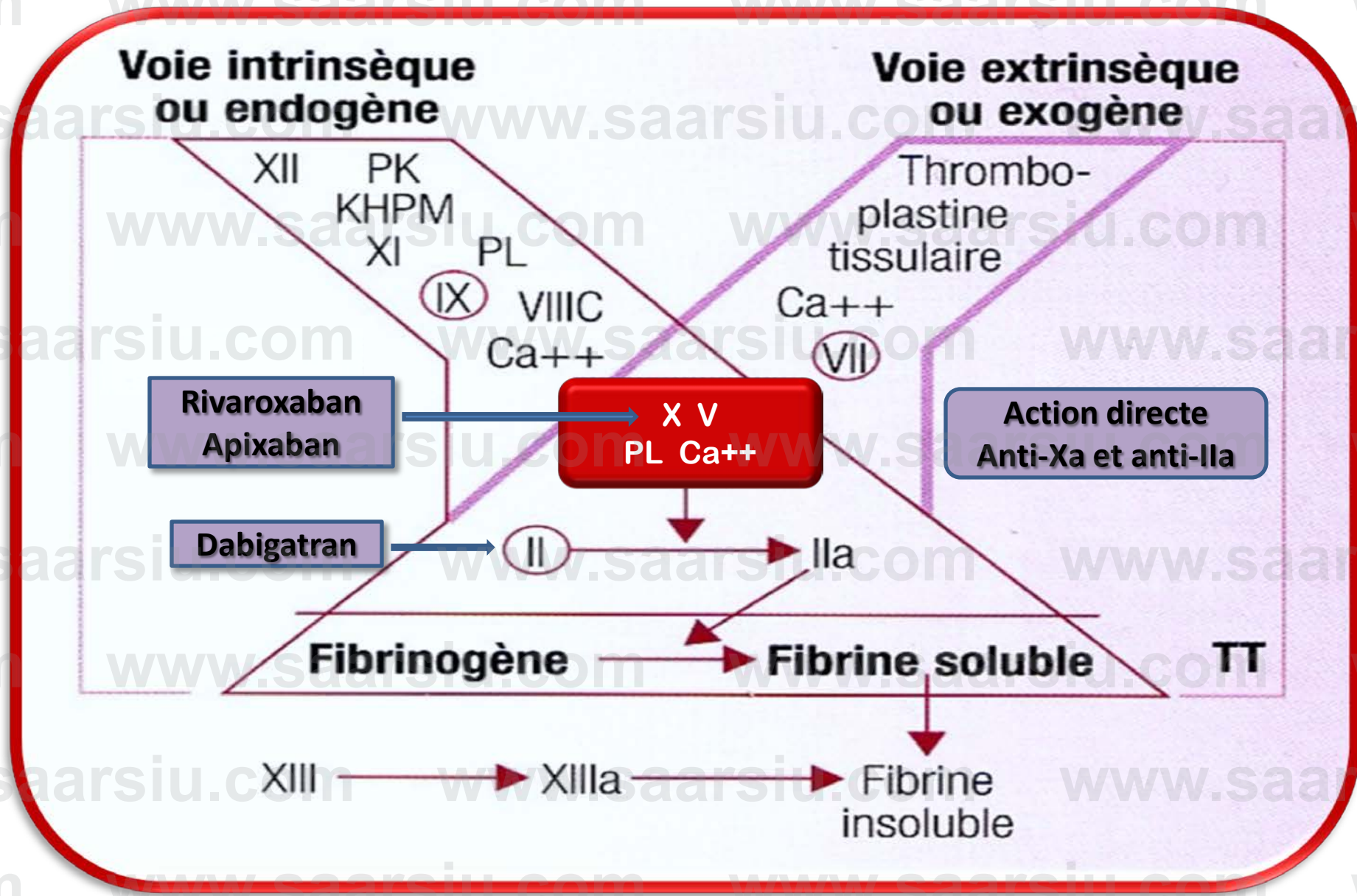


PHARMACOCINÉTIQUE DES AOD

Les AOD appartiennent à deux classes :

- ❖ les inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa)
- ❖ les inhibiteurs directs du facteur Xa (anti-Xa).

Mécanisme d'action des AOD



Caractéristiques comparées:

AVK / AOD

AVK	AOD
Diminution de synthèse : • Facteurs II, VII, IX, X • PC, PS	Inhibition de l'activation de la coagulation par effet anti-IIa ou anti-Xa direct
Réduction de l'activité pro- coagulante	Augmentation de l'activité anticoagulante
Délai d'action à l'introduction et à l'interruption	Rapidité de l'apparition et de la disparition de l'activité
Interactions médicamenteuses fréquentes et influence de l'alimentation	Interactions médicamenteuses rares et absence d'interférence de l'alimentation
Polymorphismes du CytP450 influant sur le métabolisme	Absence d'influence génétique sur le métabolisme ?
Fenêtre thérapeutique étroite	Fenêtre thérapeutique plus large
Surveillance indispensable de la coagulation	Absence de surveillance de la coagulation en routine

Les AOD

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Mécanisme d'action	Direct anti-IIa	Direct Anti-Xa	
Délai d'action	Efficacité immédiate		
Élimination	Rénale (80%)	Rénale, fécale et hépatique partielle	Hépatique et rénale partielle (25%)
½ vie terminale d'élimination	12-14 h	5-9 h (jeunes) 11-13 h (âgés)	12-13 h
Surveillance biologique	Pas de surveillance de routine et d'adaptation biologique		
Antidote(s)	Antidote en cours de développement Dialyse - Novoseven® ?		

Indication des AC : prévention primaire

Prévention de METV

➤ **Facteurs transitoires** (situations à risque)

Chirurgie, Traumatologie, Obstétrique, Immobilisation..

➤ **Facteurs permanents** (liés au sujet)

Âge, Thrombophilies, Cancers, Maladies inflammatoires

Médicaments, Maladies cardio-vasculaires, Compressions veineuses..

Indication des AC : prévention secondaire

➤ Après accidents neurologiques et cardiaques:

AIT, AVC, Lacunes, athérome TSA

➤ Après accidents cardiaques:

Troubles du rythme : ACFA, Flutter, tachysystolie

SCA

Angioplasties avec et sans stent

Bio prothèses valvulaires, TAVI

Prothèses valvulaires mécaniques

AOMI

TVP, EP

Autres: SAPL, Vaquez

Prévention secondaire

➤ Fibrillation Atriale : 1^{ère} indication des d'anticoagulants

➤ Augmentation avec l'âge ++
70% des patients en
FA >75 ans

(♀ majoritaires)

➤ Risque d'AVC multiplié par 5.

Un AVC sur 5 est secondaire à une FA

Le traitement AVK réduit le risque de 2/3

Calcul des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLEED

➤ Maladie Veineuse Thrombo Embolique (MVTE)

SCORE CHA2DS2

Facteurs de risque thromboembolique	Score
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire IDM, atteinte vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9
Score > 2 -> AC; Score = 1 -> AC ou AAP; Score = 0 -> Pas de tt ou AAP	

Recommandations ESC 2016 pour les FA non valvulaires (FANV)

➤ Si hommes et score > 2: AC

➤ Si femme et score > 3 : AC

=> Première intention : AOD

⇒ Seconde intention : AVK (INR 2 à 3)

European Society of Cardiology 2016

Prévention secondaire : quel AC utiliser ?

Recommandations HAS

➤ **FANV :**

- Première intention : AVK (INR 2 à 3)
- Seconde intention : AOD

➤ **FAV :**

- AVK : INR 2 à 3
- Flutter, tachysystolie ou tachycardie atriale
 - AVK : INR 2 à 3

Synthèse sur AOD/AVK (1)

- Recommandations de l'HAS
AVK : restent « la référence »
- Pas d'argument assez solide pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK
- AOD : dans l'état actuel des connaissances, ils doivent être prescrits en deuxième intention

Synthèse sur AOD/AVK (2)

- La prescription des AOD ne doit pas être privilégiée par rapport aux AVK car :
 - ❖ Aucun moyen de mesurer en pratique le degré d'anticoagulation
 - ❖ La brièveté de leur demi-vie entraîne paradoxalement une grande sensibilité en cas d'oubli d'une prise
- Les antidotes disponibles restent à évaluer

Indication des AOD

À réserver aux situations suivantes :

- ❖ Sous AVK, le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas assuré malgré une bonne observance
- ❖ AVK contre-indiqués ou mal tolérés
- ❖ Patient non-compliant à la surveillance
- ❖ Surveillance fonction rénale ++++

Implications pratiques

- En cas de fibrillation auriculaire, la nécessité d'une anticoagulation orale se base sur le score CHA2DS2-VASc
- Les AOD ont montré, par rapport à la warfarine, une non-infériorité, pour certains une supériorité en termes d'efficacité, avec une incidence moindre d'hémorragies cérébrales
- En cas d'hémorragie grave, la prise en charge est plus délicate avec les AOD par rapport à un AVK
- Chez les patients fragiles, très âgés et dont le risque hémorragique est élevé, il est nécessaire de prescrire la faible dose d'un AOD
- Les patients porteurs d'une prothèse mécanique et, par extension, d'une prothèse biologique ne peuvent être traités par AOD

Règles de prescription des AOD

**Avant instauration d'un traitement par AOD,
vérifier :**

- Indication respectée
- Absence de contre-indication
- Absence d'interaction médicamenteuse
- fonction rénale (clairance créatinine Cockcroft)
et bilan hépatique
- Évaluation du risque hémorragique

Si traitement par AOD décidé:

- Avant traitement : Clairance de la créatinine (formule Cockcroft), ASAT, ALAT
- Surveillance de la Clairance de la créatinine 1/an à renouveler en fonction de l'âge tous les 3 -6 mois
- Bilan hépatique à renouveler en fonction du contexte
- Éducation du patient+++
- ❖ Observance
- ❖ carte mentionnant le traitement
- ❖ prévenir du risque hémorragique

Comment faire un relais AVK/AOD et AOD/AVK

Dabigatran

Rivaroxaban

Apixaban

Relais des AVK par AOD en fonction de l'INR
Pas de relais si traitement par AVK bien équilibré

Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par AOD:

**Dabigatran peut être
instauré
dès $INR \leq 2$**

**Rivaroxaban peut
être
instauré
dès $INR \leq 3$**

**Apixaban peut être
instauré
dès $INR \leq 2$**

Arrêt des AOD avant chirurgie ou procédure invasive

Dabigatran (Inhibiteur direct de la thrombine)

Fonction rénale (Clairance Créatinine ml/min)	Demi-vie (h)	Arrêt dabigatran avant chirurgie	
		Risque hémorragique normal	Chirurgie majeure ou risque hémorragique élevé
≥ 80	~ 13	≥ 24 heures	≥ 48 heures
50 - 79	~ 15	≥ 36 heures	≥ 72 heures
30 - 50	~ 18	≥ 48 heures	4 jours

Arrêt des AOD avant chirurgie ou procédure invasive

Rivaroxaban, Apixaban

Fonction rénale (Clairance Créatinine ml/min)	Risque hémorragique normal	Chirurgie majeure ou risque hémorragique élevé
≥ 30 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30 ml/min (slt rivarox- et apixaban)	≥ 36 h	≥ 48 h

Accidents hémorragiques sous AOD

- Absence d'augmentation du risque hémorragique global vs AVK
 - Moins d'hémorragies intracrâniennes
 - Plus d'hémorragies digestives ?

Neutralisation des AOD

- Le retour à une hémostase suffisante se produit dans les 24 heures dans la majorité des situations;
- les situations nécessitant une neutralisation de l'AOD ne sont rencontrées que dans 1 à 2% de l'ensemble des hémorragies ;
- Dans cette dernière situation, on peut neutraliser l'action des AOD par :
 - ❖ Moyens non spécifiques : concentrés facteurs de coagulation (PPSB,...)
 - ❖ Moyens spécifiques (antidotes).

Limites des AOD

- Pas d'antidote.
- Avant de prescrire un AOD, rechercher les facteurs de risque hémorragique et de surdosage :
 - ❖ > 75 ans
 - ❖ insuffisance rénale (formule de Cockcroft)
 - ❖ faible poids corporel (< 50 kg)
 - ❖ autres facteurs de risque hémorragique
 - ❖ certains médicaments
- Discuter AOD ou AVK

Contre-indications des AOD

➤ **Communes à tous les AOD :**

- ❖ Saignements, trouble de l'hémostase et lésion susceptible de saigner
- ❖ Atteinte hépatique
- ❖ Grossesse allaitement

➤ **Spécifiques du dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) :**

- ❖ Clairance de la créatinine < 30 ml/mn (Cockcroft)
- ❖ Insuffisance hépatique sévère (Xarelto®)
- ❖ interactions médicamenteuses

➤ **Spécifiques de l'apixaban (Eliquis®):**

- ❖ Clairance de la créatinine < 15 ml/mn (Cockcroft)
- ❖ Insuffisance hépatique sévère
- ❖ interactions médicamenteuses

CONCLUSION

- Les AOD offrent de nombreux avantages en terme de facilité d'utilisation tout en offrant un profil efficacité-sécurité équivalent ou supérieur aux AVK selon les indications et les agents.
- Cette facilité d'utilisation devrait permettre de mieux rencontrer les besoins en termes d'anticoagulation notamment chez les nombreux patients en FA qui ne sont pas anticoagulés malgré leur profil de risque.
- Une connaissance de la pharmacocinétique et des quelques interactions médicamenteuses de ces nouveaux agents est nécessaire à leur manipulation adéquate.
- Les résultats des registres de données obtenues en pratique clinique confirment pleinement leur intérêt dans une prise en charge optimale de l'anticoagulation de nos patients.

Conclusion

- En ce qui concerne l'efficacité, ils ont montré leur **non-infériorité par rapport aux antivitamines K** sans augmentation du taux de saignements (voire même une diminution pour certains).
- Toutefois, la **prudence s'impose** chez les patients à risque (patients âgés, de faible poids, insuffisants rénaux ou hépatiques...)
- **Une parfaite connaissance** des schémas posologiques et des contre-indications est requise.
- Il est donc primordial que les professionnels de santé aient une excellente connaissance de ces nouveaux médicaments et qu'ils respectent scrupuleusement les indications, posologies, schémas d'administration.



Je vous remercie