

Formation AFS (SFTG) 11 mai 2017

NACO ou **Anticoagulants oraux directs = A. O. D.**

Problématique n°1 : les AVK

- % important de la population sous AVK
- AVK = classe thérapeutique en 1ère position des hospitalisations pour E. I. médicamenteux (13% en 2014)
- Accidents hémorragiques des AVK = 1er rang des accidents iatrogènes (2014)
- Contraintes AVK : contrôles INR / observance des patients par rapport au traitement lui-même mais aussi par rapport à la surveillance biologique (25% ne font pas leurs INR) / influence de l'alimentation

Problématique n°2 : la place du médecin généraliste

- 1er prescripteur d'anticoagulant (79%) que ce soit :
 - À l'initiative d'un correspondant spécialiste
 - Directement dans la prise en charge d'une TVP
 - Dans la prévention des FDR
- Responsable du suivi thérapeutique +++ => gestion de l'équilibration du traitement
- Le mieux placé pour connaître l'intégralité du traitement du patient => gestion des interactions médicamenteuses
- En 1ère ligne en cas d'incidents hémorragiques mineurs
- Responsable de l'éducation du patient (amener le patient à une autogestion le mieux possible)

Objectifs de la séance

- Connaître les indications et les contre-indications
- Maîtriser les modalités de prescription
- Dangers : vérités et mensonges

VERITES et MENSONGES JANIC

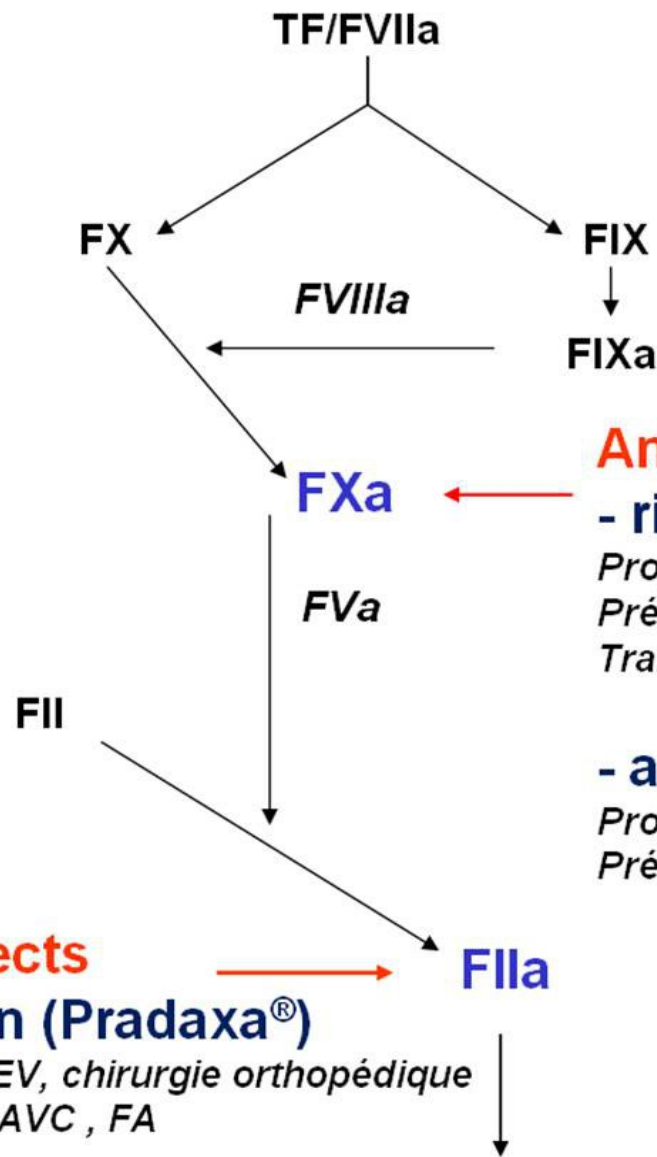
**L'apixaban (ELIQUIS) et le dabigatran (PRADAXA)
sont 2 inhibiteurs directs de la thrombine.**

Tout à fait d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas

A. O. D.

- **Anticoagulants oraux directs** (anciennement appelés NACO)
- Molécules de synthèse
- **4 A.O.D.** disponibles en France :
 - Les inhibiteurs directs du facteur Xa :
 - **Rivaroxaban**, XARELTO (10 mg, 15 mg, 20 mg)
 - **Apixaban**, ELIQUIS (2,5 mg, 5 mg)
 - **Edoxaban**, LIXIANA (15 mg, 30 mg, 60 mg)
 - Un inhibiteur direct de la thrombine :
 - **Dabigatran**, PRADAXA (75 mg, 110 mg, 150 mg)

Anticoagulants oraux directs



Anti-Xa directs

- rivaroxaban (Xarelto®)

Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique

Prévention des AVC, FA

Traitement TVP et EP

- apixaban (Eliquis®)

Prophylaxie ETEV en chirurgie orthopédique

Prévention des AVC dans la FA



Anti-IIa directs

- dabigatran (Pradaxa®)

Prophylaxie ETEV, chirurgie orthopédique

Prévention des AVC, FA



Fibrinogène

Fibrine

Les A. O. D. diminuent la mortalité globale par rapport aux AVK.

Tout à fait d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas

AVANTAGES

- Utilisation plus « simple », pas de surveillance biologique de l'anticoagulation, pas d'adaptation posologique
- Diminuent le risque d'hémorragie grave en grande partie due à une réduction franche du risque d'hémorragie cérébrale qui se situe entre 30 et 70 % par rapport aux AVK, selon les molécules et la posologie
- Diminuent la mortalité globale (différence significative avec l'apixaban, mais non significative pour les autres)

INCONVENIENTS

- Risques = hémorragie et pas d'antidote réel ; thrombose si anticoagulation insuffisante
- Nombre de prises quotidiennes diffère selon l'anticoagulant et l'indication
- Pas de tests fiables pour évaluer la coagulation donc difficultés pour situations suivantes :
 - Avant chirurgie ou soins dentaires
 - En cas d'hémorragie
 - En cas de récurrence embolique
 - Pour surveiller bonne observance et efficacité du traitement

- **ESSENTIEL** : apporter information éclairée aux patients et surveiller la bonne observance des consignes :
 - Prise à heure fixe
 - Ne pas l'oublier
 - En cas d'oubli : prise suivante dans les 6h pour ceux en 2 prises/j, dans les 12h pour ceux en 1 prise par jour.
NE JAMAIS DOUBLER UNE DOSE .
 - Pas de biologie pour savoir si traitement efficace
 - Pas de restriction alimentaire
 - Pas d'arrêt sans avis médical, pas d'automédication pour éviter interactions
 - Porter 1 carte d'identifiant « patient sous antico »
 - Alerter dentiste ou chirurgien avant tout acte chirurgical
 - Surveillance de la fonction rénale 1 fois par an

La prévention thrombo-embolique chez un patient juste opéré d'une PTH repose dorénavant sur le Rivaroxaban (XARELTO).

Tout à fait d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas

- A.O.D. = **alternative** aux AVK ou aux HBPM
- Dans le cas sus-cité : la référence reste l'énoxaparine pdt 2 à 4 semaines, l'alternative étant un AVK (Warfarine +++)
- AVK gardent une place préférentielle :
 - Pour les insuffisants rénaux
 - Si oublis fréquents
 - Si patients satisfaits du traitement AVK avec INR stable dans la zone thérapeutique

**Une des indications des A. O. D. est la
prévention des AVC et des embolies
systémiques chez les patients adultes atteints
d'une fibrillation atriale et présentant 1 ou
plusieurs FDR.**

Tout à fait d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas

- OUI mais attention pour les FA non valvulaires
uniquement
- Si valvulaire : AVK +++

INDICATIONS (ANSM AVRIL 2014)

Anticoagulants oraux directs : Produits et indications

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Inhibiteur direct de la thrombine	dabigatran etexilate	PRADAXA 75 mg PRADAXA 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE _V) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		PRADAXA 110 mg PRADAXA 150 mg	Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
Inhibiteurs du facteur Xa	rivaroxaban	XARELTO 2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : Prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
		XARELTO 10 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE _V) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		XARELTO 15 mg XARELTO 20 mg	- Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque - Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte
	apixaban	ELIQUIS 2,5 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE _V) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
		ELIQUIS 2,5 mg ELIQUIS 5 mg	Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque

DIFFERENTES INDICATIONS ET DOSAGES

Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixiban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situation à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	1 comprimé par jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athérombotiques chez des patients adultes suite à un SCAC en association avec de l'ASPI seul ou avec de l'ASPI plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-

AVC : Accident vasculaire cérébral ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; SCAC : syndrome coronaire aigu ; ASPI : acide acétylsalicylique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Prévention AVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
		Traitement TVP et EP/Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22*	
PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	XARELTO 15 mg 1 comprimé par jour	ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour
- Insuffisance rénale modérée (CrCl : 30-50 mL/min) - Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quindine (inhibiteurs de la P-gp) - Âge ≥ 75 ans	- Âge ≥ 80 ans - Administration concomitante de vérapamil - En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose : - Âge 75-79 ans - Insuffisance rénale modérée (CrCl : 30-50 mL/min) - Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien - Autre patient présentant un risque augmenté de saignement	- Insuffisance rénale modérée (CrCl : 30-49 mL/min) - Insuffisance rénale sévère (CrCl : 15-29 mL/min)	- Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : - Âge ≥ 80 ans - Poids corporels ≤ 60 kg - Créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) - Insuffisance rénale sévère (CrCl : 15-29 mL/min)
PRADAXA 75 mg 1 gélule en 1 prise par jour			
Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil			

Le risque hémorragique avec les A. O. D. est corrélé au poids du patient.

Tout à fait d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas

Risques majeurs

- Similaires à ceux des AVK :
 - Risque hémorragie en cas de surdosage
 - Risque de thrombose en cas de sous dosage
- FDR de surdosage et donc d'accidents hémorragiques :
 - Sujet âgé > 75 ans
 - Insuffisance rénale
 - Faible poids corporel
 - Certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé
 - Certaines interactions médicamenteuses

Tableau 10 : populations particulières des HUV et conduites à tenir recommandées

Populations particulières		Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
		ETE/	FA	ETE/	FA	TUP/EP	ETE/	FA
Insuffisance rénale CICr (Cockcroft) en mL/min	CICr < 15	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	15 < CICr < 30	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Prudence	Prudence ⌵ posologie	Prudence ⌵ posologie > J21 si besoin	Prudence	Prudence ⌵ posologie
	30 < CICr < 50	Prudence ⌵ posologie	Prudence ⌵ posologie si besoin		Prudence ⌵ posologie	Prudence ⌵ posologie > J21 si besoin		
	Cr _{serique} ≥ 133 uM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg							Prudence ⌵ posologie
Atteinte hépatique (AT)	IH ou MH	Contre Indiqué	Contre Indiqué					
	AT + coagulopathie et RSCS			Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué	Contre Indiqué
	ASAT/ALAT > 2 x LSN	Déconseillé	Déconseillé				Prudence	Prudence
	IH sévère						Déconseillé	Déconseillé
	IH légère/modérée						Prudence	Prudence
Personnes âgées	Entre 75 et 80 ans	Prudence ⌵ posologie	Prudence ⌵ posologie si besoin	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + AAS	Prudence si + AAS
	> 80 ans		Prudence ⌵ posologie	Prudence	Prudence	Prudence	Prudence si + aspirine	Prudence si + aspirine
	≥ 80 ans + Cr _{serique} ≥ 133 uM/L							Prudence ⌵ posologie
Poids	< 50 kg	Prudence	Prudence					
	≤ 60 kg + Cr _{serique} ≥ 133 uM/L							Prudence ⌵ posologie
	> 110 kg	Prudence						
Gastrite, oesophagite, reflux gastro-intestinal		Prudence	Prudence ⌵ posologie si besoin					

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence/ surveillance/ adaptation posologique
AAS : Acide acétylsalicylique ; AT : Atteinte hépatique ; CICr : Clearance de la créatinine ; Cr_{serique} : Créatinine sérique ; IH : Insuffisance hépatique ;
LSN : Limite supérieure de la normale ; MH : Maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie ; RSCS : Risque de saignement
cliniquement significatif.

Tous les A. O. D. ont les mêmes contre-indications.

Tout à fait d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Je ne sais pas

CONTRE-INDICATIONS

- **COMMUNES** :

- Saignements, trouble de l'hémostase, lésion organique susceptible de saigner
- Atteintes hépatiques associées à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique

CI spécifiques au Dabigatran (PRADAXA)

- Insuffisance rénale **Clcr <30 mL/min**
(< 15 mL/min pour le rivaroxaban)
- Administration concomitante avec 1 **antifongique**
(ketoconazole per os, itraconazole), la **ciclosporine** ou le **tacrolimus**

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS

	WARFARINE	DABIGATRAN	RIVAROXABAN APIXABAN
Insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) OU Insuffisance rénale aiguë ¹	●	●	●
AVC hémorragique récent	●	●	●
Saignement actif récent	Consulter spécialiste	Consulter spécialiste	Consulter spécialiste
Prothèse valvulaire mécanique OU sténose mitrale rhumatismale ²	●	●	● Pas de données disponibles
Maladie hépatique active OU Enzyme hépatique > 2 à 3 X LSN ³	●	⊘	⊘
Chirurgie de l'obésité (bilio-pancréatique) ⁴	●	⊘	⊘
Obésité morbide avec IM ≥ 40 kg/m ² ⁵	●	⊘	⊘
Interaction MAJEURE avec un Inducteur ou un Inhibiteur puissant du CYP 3A4 et/ou de la P-gp (voir pages 9-11)	●	●	●
Triple association avec ASA et antiplaquettaire (clopidogrel, prasugrel et ticagrelor) ⁶	Prudence! Consulter spécialiste	Prudence! Consulter spécialiste	Prudence! Consulter spécialiste
Thrombose veineuse atypique ou thrombophilie ⁷	●	⊘	⊘
Cancer ⁷	Favoriser HBPM	⊘	⊘

Légende

- Médicament de choix
- Médicament de choix mais prudence
- Non recommandé
- Contre-indiqué
- ⊘ Non-évalué dans cette population

¹ Il n'est pas recommandé d'initier un NACO chez les patients présentant une fonction rénale altérée avec une Clcr < 30 ml/min.

² Pour les patients porteurs de bioprothèse, ou en présence de réparation de la valve mitrale, il existe peu de données cliniques concernant les NACO. Référer à un spécialiste.

³ LSN : limite supérieure normale.

⁴ L'absorption des NACO est hautement imprévisible lors d'une dérivation bilio-pancréatique. De plus, l'absorption du dabigatran pourrait être réduite après une gastrectomie, puisque ce dernier a besoin d'un milieu acide pour être absorbé.

⁵ Il existe très peu de données chez les patients présentant un IMC ≥ 40 kg/m². Référer à un spécialiste.

⁶ Afin d'éviter les saignements, il est important de limiter la durée de la triple thérapie.

⁷ Très peu de données chez les patients atteints de thrombophilie ou de cancer. Référer à un spécialiste.

MODALITES de PRESCRIPTION : ADRIEN