

Steffel J, and Braunwald E Eur Heart J 2011;eurheartj.ehr052

Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO)

Gestion du risque

Pr JC Deharo, CHU Marseille





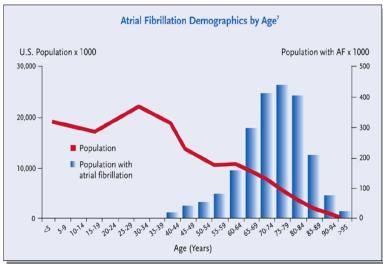


La fibrillation auriculaire

Framingham study

50-59 ans: 1.5%

80-89 ans: 23.5%



- de la population ! Rotterda
 - 0,7% de 55 à 60 ans - incid

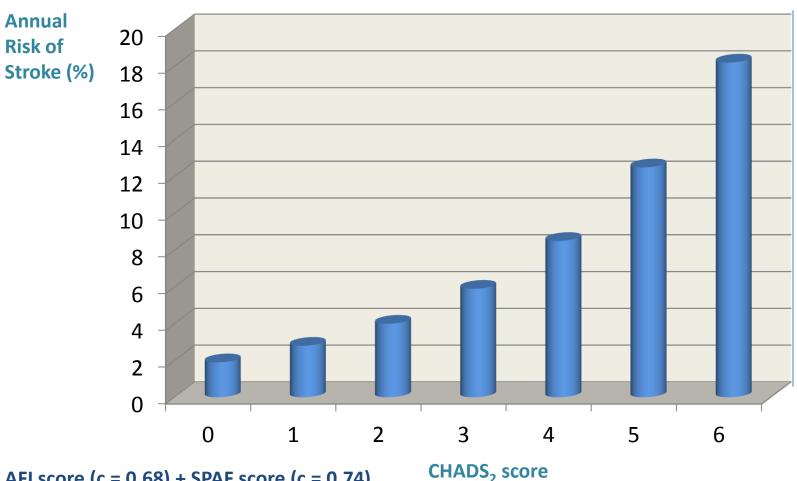
17,8% après 85 ans.

- Incidence et prévalence plus élevées chez l'homme.

The CHADS₂ score in AF



2121 patient-years of FU



AFI score (c = 0.68) + SPAF score (c = 0.74) CHADS2 score c = 0.82

from Gage et al., JAMA 2011

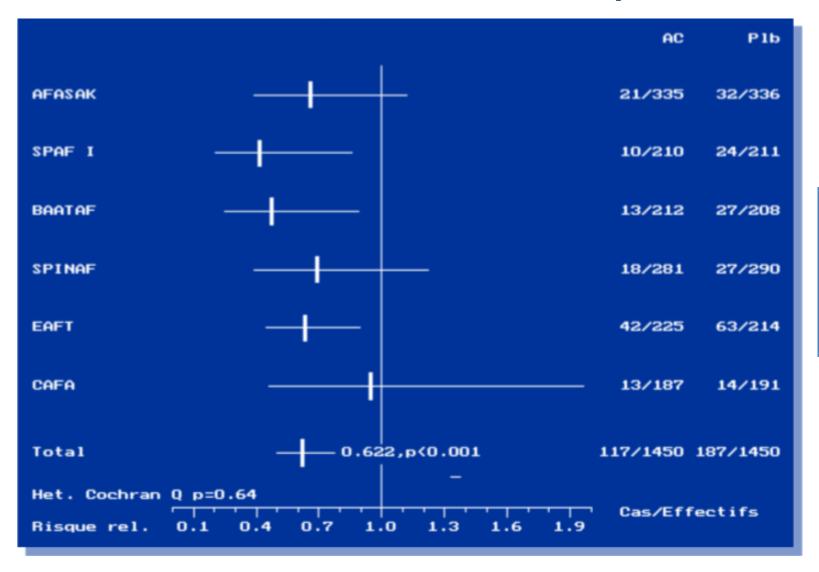




Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	I
Hypertension	I
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	I
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	I
Age 65–74	I
Sex category (i.e. female sex)	I
Maximum score	9

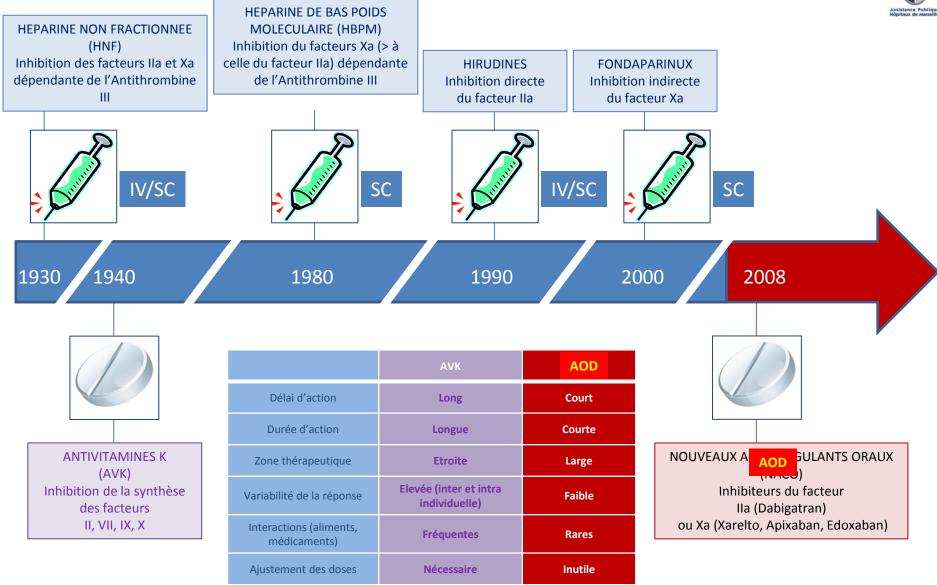


Warfarine et FA: risque embolique



- Réduction du risque d'AVC de 65%
- 1 AVC évité /an pour 37 pts traités







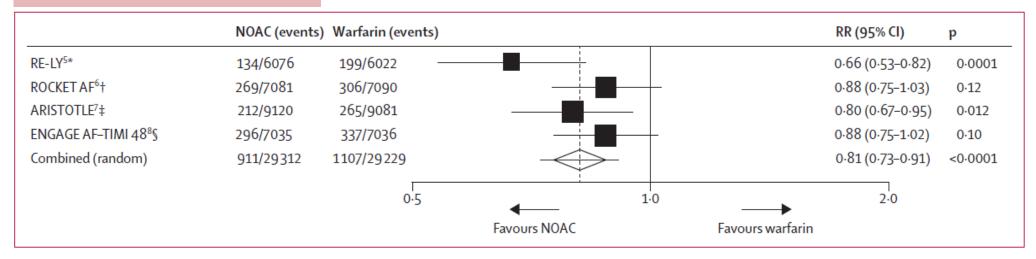
	APIXABAN	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	EDOXABAN
Demi vie (h)	8-15	12-14	9-13	5.8-10.4
Elimination rénale (%)	25	80	33	35-39
Prise(s) par jour	2	2	1	1
Effet du poids	NR	Non	Non	NR
Effet de l'âge	NR	Non	Non	NR
Interactions	CYP3A4 Inhibiteurs: Antifungiqques / trt HIV Activateurs: Rifampicine / Phenytoine / Carbamazepine	P-gp Inhibiteurs: Verapamil / Quinidine / Amiodarone / Dronedarone	CYP3A4 Inhibiteurs: Antifungiqques / trt HIV Activateurs: Rifampicine / Phenytoine / Carbamazepine	P-gp Inhibiteurs: Verapamil / Quinidine / Amiodarone / Dronedarone
Précautions	AINS/AAG	AINS/AAG	AINS/AAG	AINS/AAG
Grossesse	Non	Non	Non	Non



RE-LY	Dabigatran	18113 pts	R, Open-label
2005-2009	twice daily		Noninferiority
ROCKET-AF 2006-2010	Rivaroxaban once daily	14000 pts	R, Double-blind Noninferiority
ARISTOTLE	Apixaban	18000 pts	R, Double-blind
2006-2011	twice daily		Noninferiority
ENGAGE-AF 2008-2013	Edoxaban once daily	20100 pts	R, Double-blind Noninferiority

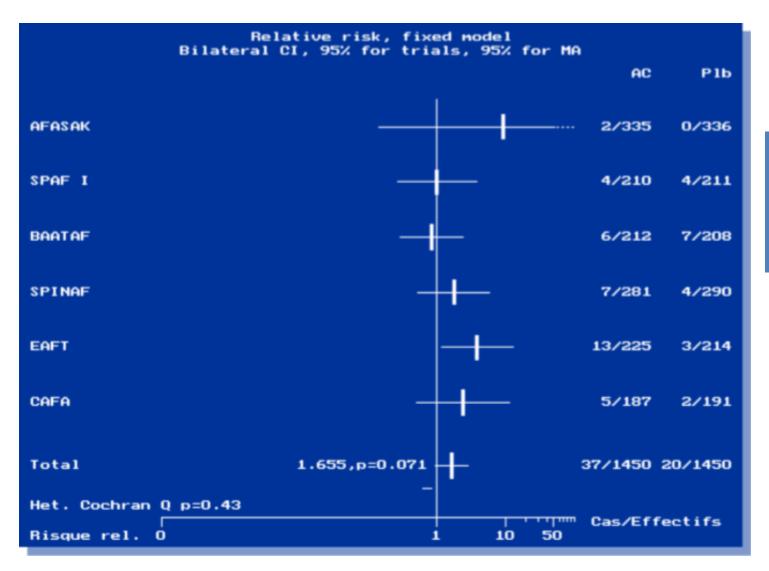
70.213 pts

Stroke or Systemic Embolism



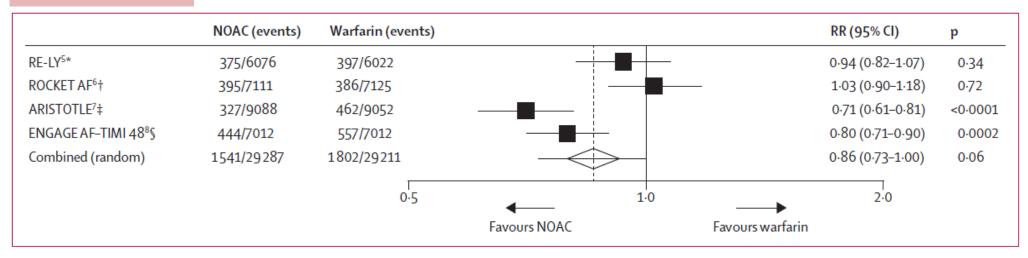


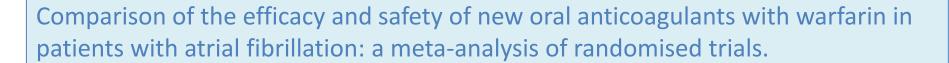
Warfarine et FA : risque hémorragique



- 0,4% d'hémorragies cérébrales / an
- 1 hémorragie grave / an pour 333 pts traités

Major bleedings

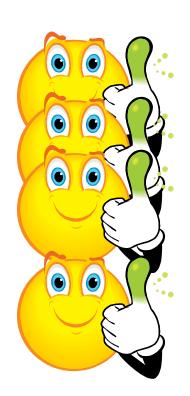






End points	RR (95% CI)	р
Stroke or systemic embolic events	0.81 (0.73–0.91)	<0.0001
Hemorrhagic stroke	0.49, 0.38-0.64	<0.0001
Intracranial hemorrhage	0.48 (0.39–0.59)	<0.0001
Ischemic stroke	0.92 (0.83–1.02)	0.10
All-cause mortality	0.90 (0.85–0.95)	0.0003
MI	0.97 (0.78–1.20)	0.77
Major Bleeding	0.86 (0.73–1.00)	0.06
Gastrointestinal bleeding	1.25 (1.01–1.55)	0.04

^{*}Dabigatran 150 mg twice daily; rivaroxaban 20 mg once daily; apixaban 5 mg twice daily; edoxaban 60 mg once daily fro







Risk category	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Recommended antithrombotic therapy
One 'major' risk factor or ≥ 2 'clinically relevant non-major' risk factors	<u>≥</u> 2	OACa
One 'clinically relevant non-major' risk factor	1	Either OAC ^a or aspirin 75–325 mg daily. Preferred: OAC rather than aspirin.
No risk factors	0	Either aspirin 75– 325 mg daily or no antithrombotic therapy. Preferred: no antithrombotic therapy rather than aspirin.



http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf



BON USAGE DU MÉDICAMENT

Fibrillation auriculaire non valvulaire

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





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 ?
- 2. Quels sont les facteurs de risque de saignement ?
- 3. Quelles sont les précautions d'emploi et la surveillance ?





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

Aspects pratiques

- 4. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un anticoagulant non AVK?
- 5. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?
- 6. Que faire en cas de saignement sous anticoagulant non AVK?





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

Aspects pratiques

- 7. Comment passer des AVK aux anticoagulants non AVK (et inversement)?
- 8. Quels sont les risques d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants non AVK ?
- 9. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous anticoagulant non AVK ?



Des posologies différentes selon les indications du traitement

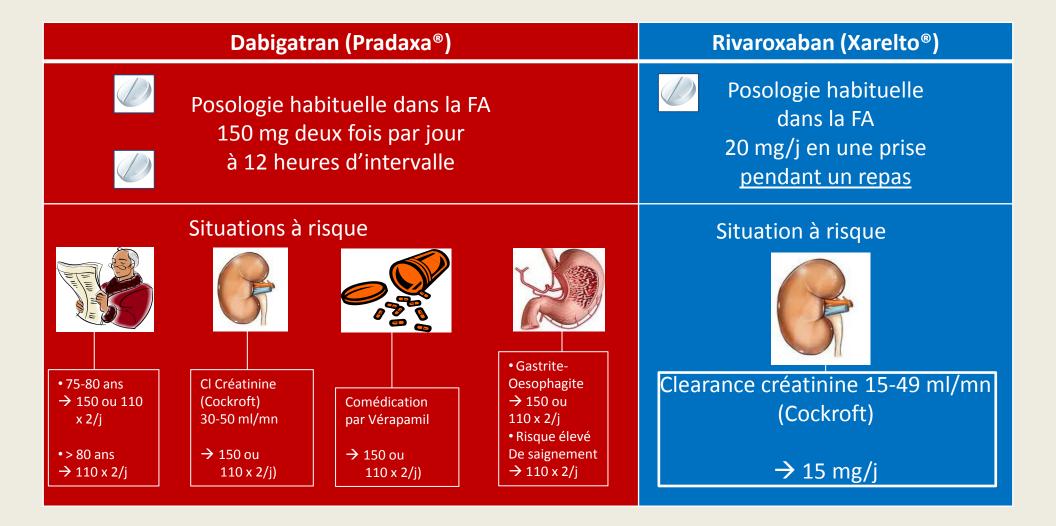


Indications	Dabigatran (Pradaxa®)		Rivare	varoxaban (Xarelto®)		Apixaban (Eliquis®)		
	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20mg	2,5 mg	5 mg
Fibrillation auriculaire non valvulaire	Non indiqué	2/j	⊘ 2/j ⊘	Nonindiqué	1/ j	∕ ⁄∕	2/j	2/j
Prévention de la phlébite en chirurgie orthopédique	2 cps en 1 prise	2 cps en 1 prise	Non indiqué	1 /j	Non ir	ndiqué	Non in	diqué
Traitement phlébite et embolie pulmonaire	Non indiqué			2/j puis // 1/j	1/j	Non in	diqué	



FA non valvulaire Des posologies différentes selon les patients







FA non valvulaire Des posologies différentes selon les patients







Interactions médicamenteuses Risques liés au terrain





Association médicamenteuse	Risque
Antifungiques azolés (kétoconazole, itraconazole)	Effet anticoagulant augmenté (tous les NACO)
Certains antibiotiques : Rifampicine, Clarithromycine	Effet anticoagulant augmenté (tous les NACO)
Inhibiteurs des protéases : Ritonavir	Effet anticoagulant augmenté (tous les NACO)
 Amiodarone, Dronédarone, Quinidine, Vérapamil Ciclosporine, Tacrolimus 	Effet anticoagulant augmenté (uniquement Dabigatran)
Tous les AINS, aspirine (quelle que soit la posologie), antiagrégants plaquettaires, autres anticoagulants	Risque hémorragique (tous les NACO)
Inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, Phénytoine, Phénobarbital	Effet anticoagulant diminué (tous les NACO)
Plantes : Millepertuis (St John's wort)	Effet anticoagulant diminué (tous les NACO)
Terrain / Situation	Risque
Sujet âgé / Insuffisance rénale / Poids < 50 kg / Chirurgie récente	Risque hémorragique (tous les NACO)

NACO et coronaropathie

		_
SCA chez un patient sous NACO pour FA	SCA < 1 an et survenue d'une FA	SCA > 1 an et survenue d'une FA
 Arrêt NACO Double antiagrégation plaquettaire Anticoagulation parentérale dès que NACO éliminé 	 Si risque athérothrombotique faible/modéré: AVK monothérapie après 1 ou 3-6 mois post stenting Si risque athérothrombotique élevé, Clopidogrel en plus ou double antiagrégation seule 	 AVK seuls NACO acceptables
Clopidogrel + AVK recommandé (+/- Aspirine) pendant 1 mois (stent nu) ou 3 à 6 mois (stent actif)	Eviter Dabigatran en raison du sur- risque (non significatif) d'IDM (RE-LY)	Pas de différence notable entre NACO mais discrète préférence pour Rivaroxaban
 Puis, pendant la première année : Monothérapie AVK ou NACO Si antiagrégant nécessaire, NACO dose diminuée si HASBLED ≥ 3 ou AVK (préférable) Si Prasugrel ou Ticagrelor, éviter NACO 	Si Dabigatran, dose de 110 mg x 2 en association à Aspirine ou Clopidogrel	Si Dabigatran, dose de 110 mg x 2 + Aspirine ou Clopidogrel pourrait être une option acceptable si risque athérothrombotique élevé et risque de saignement faible

NACO et gestes ou chirurgie

Très faible risque hémorragique Intervention en fin de dose précédente	Faible risque hémorragique Arrêt NACO -H-24 Reprise H+48/H+72	Risque hémorragique notable Arrêt NACO -H-24 Reprise H+48/H+72 au moins
Interventions dentaires - Extraction 1-3 dents - Chirurgie parodontale - Incision d'abcès - Implants dentaires	Endoscopie avec biopsie	Ablations complexes dans les cavités gauches
Ophtalmologie - Cataracte - Glaucome	Biopsie vésicale ou prostatique	Anesthésie péri-durale / Ponction lombaire
Endoscopie sans prélévement	Exploration électrophysiologique ou ablation RF y compris avec ponction transseptale	Chirurgie thoracique / Chirurgie abdominale / Chirurgie orthopédique
Chirurgie superficielle	Implantation de PM/DAI sauf cas complexes	Biopsie hépatique ou rénale
	Angiographie	Résection prostatique transuréthrale

PRADAXA®

CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Pradaxa®.

- Lisez-la attentivement et gardez-la sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.
- Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).





Carte patient

Xarelto[®] 15 mg Xarelto[®] 20 mg

- Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Xarelto[®].
- Gardez toujours cette carte sur vous.
- Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).

Carte de Surveillance du Patient

ELIQUIS® (apixaban)

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

2,5 mg deux fois par jour et 5 mg deux fois par jour

Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Eliquis[®].

Lisez-la attentivement et gardez-la toujours sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.

Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).







Conclusions

- Par rapport aux AVK et à l'asprine :
 - Une non-infériorité/supériorité démontrée des nouveaux antithrombosants
 - Une facilité et une sécurité d'utilisation supérieures
- En pratique :
 - Substitution probable chez les patients ne pouvant recevoir des AVK (INR non réalisable ou très instable)
 - Elargissement à tous les sous-groupes de patients en FA ?
 Stables sous AVK ? Prothèses valvulaires (non testé)? Insuffisants rénaux ?



Conclusions

• De l'information (plutôt que de la désinformation)

De la formation

Des référentiels (+/- « web-based »)