

Point d'information

Avril 2012

Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir

Le dabigatran (PRADAXA), inhibiteur direct de la thrombine, et le rivaroxaban (XARELTO), inhibiteur direct du facteur Xa, sont indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post-intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Ils viennent d'obtenir une extension d'indication pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire¹. Suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, l'Afssaps souhaite rappeler les précautions d'emploi s'attachant à ces spécialités.

Messages clés

Les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban, sont une alternative aux anti-vitamine K (AVK), particulièrement en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique. A ce jour, il n'y a pas de surveillance biologique de routine proposée, le contrôle du niveau d'anticoagulation n'est indiqué qu'en cas de risque élevé d'hémorragie ou de thrombose.

A savoir :

- Les risques majeurs des nouveaux anticoagulants oraux sont similaires à ceux des AVK, à savoir :
 - risque d'hémorragie en cas de surdosage,
 - risque de thrombose en cas de sous-dosage.
- Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :
 - sujet âgé (> 75 ans),
 - insuffisance rénale,
 - faible poids corporel,
 - certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé,
 - certaines interactions médicamenteuses.La fréquence de ces facteurs de risque est élevée dans la population des patients présentant une fibrillation auriculaire, donc traités au long cours pour prévenir une complication thromboembolique.
- Aucun test spécifique de coagulation de routine n'est validé à ce jour. Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations à risque.
- L'absence de surveillance biologique de routine ne doit pas amener à banaliser le traitement anticoagulant.
- L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste invasif est mal définie.
- Il n'y a pas d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie ou acte interventionnel non programmé.
- Le nombre de prises quotidiennes diffère selon l'anticoagulant et l'indication.

En pratique :

- **Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK.**
- Des accidents hémorragiques graves ayant été rapportés, il convient :
 - d'évaluer le risque hémorragique avant toute décision de prescription : fonction rénale, âge, situation clinique, poids corporel, comorbidités et interactions médicamenteuses, notamment l'interaction vérapamil/ dabigatran ;
 - d'être attentif à la survenue d'événements indésirables, particulièrement dans certaines situations : relais d'un traitement par AVK, association à un agent antiplaquettaire, comorbidités, polymédication ;
 - d'évaluer la fonction rénale au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (sujet âgé, interaction médicamenteuse...).

¹ La Commission de la Transparence a rendu un avis favorable pour le remboursement de PRADAXA dans cette indication le 29 février 2012 et conclut à l'absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK (ASMR V). La même conclusion a été rendue pour XARELTO dans cette même indication (avis du 14 mars 2012). Un troisième anticoagulant oral, l'apixaban, est en cours d'enregistrement dans cette indication. Au moment de la parution de ce point d'information, des discussions relatives au prix et au taux de remboursement de ces spécialités sont en cours et elles ne peuvent donc être remboursées dans cette nouvelle indication à ce jour.

La posologie est à adapter au cas par cas

⚠ Attention aux risques d'erreur médicamenteuse :

- Les indications diffèrent selon l'anticoagulant et son dosage
- Pour chaque indication : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'anticoagulant
- Pour un même anticoagulant : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication

Indication	Dabigatran			Rivaroxaban			
	Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
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			2 prises/j	2 prises/j		1 prise/j	1 prise/j
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou		2 cp en 1 prise/j	2 cp en 1 prise/j		1 prise/j		
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récides sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë						2 prise/j puis 1 prise/j	1 prise/j

Adaptation posologique en cas de risque hémorragique dans l'indication fibrillation auriculaire

Dabigatran	Rivaroxaban
Posologie habituelle : → 150 mg deux fois par jour	Posologie habituelle : → 20 mg en une seule prise par jour
Situations à risque : ▶ - âge 75-80 ans - insuffisance rénale modérée (Clcr*: 30-50 mL/min) - gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien → 150 mg deux fois par jour ou 110 mg deux fois par jour en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques ▶ - âge > 80 ans - risque hémorragique élevé - administration concomitante de vérapamil → 110 mg deux fois par jour	Situations à risque : ▶ insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr*: 15-49 mL/min) → 15 mg en une seule prise par jour

*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

Le risque hémorragique est globalement similaire à celui des AVK

Dans les essais cliniques, la fréquence des saignements est globalement similaire sous dabigatran ou rivaroxaban et sous warfarine (COUMADINE).

Cependant, des études montrent que sous dabigatran ou rivaroxaban :

- le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé que sous warfarine,
- le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé que sous warfarine.

Il n'y a pas d'étude comparative avec la fluindione (PREVISCAN) ou l'acénocoumarol (SINTROM).

Les contre-indications peuvent différer selon le produit

▶ Contre-indications communes :

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

▶ Contre-indications spécifiques au dabigatran :

- Insuffisance rénale sévère en cas de Clcr < 30 mL/min (alors que le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de Clcr < 15 mL/min)
- Administration concomitante avec un antifongique (kétoconazole par voie systémique, itraconazole), la ciclosporine ou le tacrolimus
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie

Il n'y a pas d'interaction avec les aliments mais il existe des interactions médicamenteuses

► Interactions médicamenteuses communes :

- Agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...
- Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- Anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Antibactériens : rifampicine, clarithromycine
- Plante : millepertuis (*Hypericum perforatum* ou St John's Wort)
- Inhibiteurs de protéases : ritonavir, ...
- AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...)
- Aspirine : quelle que soit l'indication et la dose

► Interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran :

- Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil
- Médicaments de la transplantation : ciclosporine, tacrolimus

⚠ Ne pas oublier les médicaments pris en automédication, notamment l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène...

De nombreuses situations sont susceptibles de majorer le risque hémorragique

- Patient âgé (*le risque hémorragique augmente avec l'âge*)
- Insuffisance rénale² (*l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication du dabigatran*)
- Faible poids corporel (< 50 kg)
- Les associations médicamenteuses citées ci-dessus
- Pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier

Le changement de traitement d'un patient sous AVK est-il justifié ?

► Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement par AVK en cas de :

- INR³ stable sous AVK
- dyspepsie, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien récurrent⁴
- insuffisance rénale sévère
- patient coronarien⁵

► Un relais par nouvel anticoagulant oral peut être envisagé en cas de :

- difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique

En cas de mauvaise observance, il n'y a pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. Il est à noter que, contrairement aux AVK, l'absence de test biologique de routine avec ces nouveaux anticoagulants ne permet pas de contrôler l'observance au traitement.

La conduite en cas d'oubli d'une dose dépend du délai écoulé par rapport à l'heure de prise prévue

Le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté :

- jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le dabigatran,
- le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.

² > 75 ans ou insuffisance rénale : évaluer la fonction rénale au minimum une fois par an.

³ INR : International Normalized Ratio.

⁴ Effets indésirables plus fréquents dans les études cliniques avec dabigatran et rivaroxaban par rapport à l'AVK.

⁵ Dans l'étude RE-LY, l'incidence annuelle des infarctus du myocarde est plus élevée avec le dabigatran qu'avec la warfarine (Connolly SJ et al : The RE-LY steering committee and investigators. dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51 – Uchino K et al : Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012).

Comment passer d'un AVK au dabigatran/rivaroxaban et inversement ?

Dabigatran	Rivaroxaban
Relais des AVK par dabigatran/rivaroxaban : en fonction de l'INR	
<u>Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban :</u>	
Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2	Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3
Relais du dabigatran/rivaroxaban par un AVK : en fonction de la clairance de la créatinine ou de l'INR	
<u>Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt du dabigatran/rivaroxaban :</u>	
- Clcr ≥ 50 mL/min : 3 jours avant - $30 \text{ mL/min} \leq \text{Clcr} < 50 \text{ mL/min}$: 2 jours avant	Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit ≥ 2
<u>Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement :</u>	
48 heures au moins après la dernière dose de dabigatran	24 heures au moins après la dernière dose de rivaroxaban

Quelle est la prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel ?

L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel est mal définie.

► Chirurgies ou actes interventionnels programmés

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et d'inconnues sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes⁶ :

- **Risque hémorragique faible** : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après
- **Risque hémorragique modéré/élevé** : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention
Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.

► Chirurgies ou actes interventionnels non programmés

L'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum.

Comment prendre en charge des patients avec saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital ?

L'expérience clinique est limitée. La demi-vie d'élimination est courte mais pas suffisamment pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure et il n'existe pas d'antidote. De ce fait, il est proposé :

- d'arrêter le traitement par anticoagulant oral
- d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé
- de réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran

⁶ Propositions du GIHP et du GEHT : Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2011, 30 : 645-650.

Quelle information délivrer au patient avant de débiter le traitement ?

- **Inform**er le patient sur :
 - l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action
 - la posologie (dose, rythme des prises)
 - les effets indésirables potentiels
 - les risques d'interactions médicamenteuses (penser à l'automédication, notamment avec les AINS)
 - les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes ...) et la nécessité d'en informer un médecin
 - la conduite à tenir en urgence en cas d'accident hémorragique
 - la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise
 - la nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant
- **Expliquer** que tout oubli de dose affecte l'efficacité du produit
- **Conseiller** de conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence
- **Programmer** ensemble le rythme du suivi
- **Orienter** vers les documents d'information existants (Questions/Réponses sur les anticoagulants sur le site Internet de l'agence).

Quelles sont les modalités de suivi des patients ?

L'absence de contrôle biologique de routine n'exonère pas d'un suivi régulier en fonction de la pathologie sous-jacente.

Ce suivi régulier du patient permet notamment de vérifier l'observance au traitement.

- **Surveiller** :
 - Les **signes cliniques hémorragiques**, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).
 - La **fonction rénale** au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque :
 - situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses),
 - patients fragilisés (grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).
 - La survenue de **troubles gastro-intestinaux** (dyspepsie, diarrhée, nausées).
 - Le **niveau d'anticoagulation dans certaines situations** sachant que :
 - Il n'existe pas de test biologique de routine validé à ce jour.
 - Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :
 - situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
 - nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
 - risque hémorragique élevé,
 - suspicion de surdosage.

NB : La mesure de l'INR n'est pas adaptée pour apprécier l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux.

Il est conseillé de se référer à l'AMM des produits pour plus de précisions.

Tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'un médicament doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).