

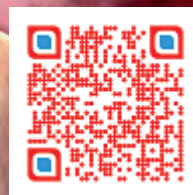
réalités

➞ Mensuel # 298 • Janvier 2014

CARDIOLOGIQUES

A detailed microscopic illustration of red blood cells, with a large central cell in sharp focus and many others in the background, creating a sense of depth. The cells are depicted with a textured, bumpy surface and a reddish-orange color.

NUMÉRO THÉMATIQUE Les NACO dans la FA



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gobel, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dachet,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, E. Kerfant

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

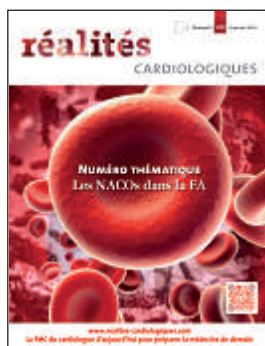
E. Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2014



PEFC 10-31-1745



#298

Janvier 2014

NUMÉRO THÉMATIQUE Les NACO dans la FA

➔ BILLET DU MOIS

- 3** À propos de la dénervation rénale. N'oublions pas...
F. Diévert

➔ NUMÉRO THÉMATIQUE

- 7** Éditorial : Les nouveaux anticoagulants oraux dans la FA en pratique
O. Barthélémy
- 9** Évaluation du bénéfice clinique net des nouveaux anticoagulants dans la FA
L. Boubrit
- 14** Peut-on mesurer l'effet anticoagulant des NACO ? Intérêt des tests biologiques
G. Helft, A. Ankri
- 17** À qui prescrire les NACO plutôt que les AVK ?
M. Djebbar
- 21** Comment effectuer un relais avec les NACO ?
Quelle attitude en cas de geste chirurgical ?
X. Waintraub, G. Vedrenne
- 24** Complications hémorragiques : conduite à tenir
J.P. Collet
- 31** FA et maladie coronaire : quelle place pour les NACO ?
Quelles associations antithrombotiques ?
O. Barthélémy
- 35** En dehors de la FA, quelles sont les autres indications validées ou à venir ?
T. Petroni

BILLET DU MOIS

À propos de la dénervation rénale. N'oublions pas...

Lorsqu'on parle de relation thérapeutique entre un médecin et son patient, n'oublions pas que cette expression comporte deux aspects : la thérapeutique et la relation. Et la relation peut avoir des effets, aussi bien thérapeutiques que nocifs. Les médecins, mais aussi les instances de régulation, l'oublient parfois.

Les arcanes de la psychologie sont souvent complexes et il est prudent de le garder à l'esprit. Ainsi, lorsqu'un traitement est proposé à un patient, plusieurs événements peuvent survenir et être observés par le médecin qui conclura *"Je l'ai moi-même constaté"*, avec en corollaire de nouvelles certitudes issues de sa propre expérience. Cependant, les effets observés peuvent n'avoir aucun rapport avec les effets spécifiques, c'est-à-dire pharmacologiques propres, du traitement proposé.

L'histoire de la dénervation rénale sera-t-elle une nouvelle illustration "caricaturale" de ce fait démontré et souvent oublié ?

Quelle part revient réellement au traitement dans un effet observé ?

Certaines observations peuvent donc induire des certitudes, et parfois même conduire à des succès médiatiques. C'est le cas, par exemple, lorsqu'un médecin publie un livre en affirmant que les génériques sont moins efficaces voire peut-être délétères par rapport aux princeps, parce qu'il l'a lui-même "observé sur ses patients".

Une étude simple mais fondamentale sur ce sujet, parue en 2013, a de nouveau confirmé les limites de l'observation. Le principe de cette étude néo-zélandaise consistait à recruter des étudiants en université pour leur proposer de participer à un essai dans lequel ils recevraient un traitement pour diminuer leur anxiété. Lorsque les étudiants étaient enrôlés, ils recevaient tous, en ouvert, une boîte d'un bêtabloquant, le métoprolol, et il leur était indiqué que ce médicament devait diminuer leur anxiété mais pouvait avoir aussi d'autres effets – comme par exemple une baisse de pression artérielle – et certains effets indésirables.

À l'entrée dans l'étude, et pour une semaine, le métoprolol était donné aux 60 étudiants inclus, sous la marque la plus connue en Nouvelle Zélande, le Bétaprol.



→ **F. DIÉVERT**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

BILLET DU MOIS

La pression artérielle systolique initiale du groupe était comprise entre 119 et 122 mmHg. Une semaine après, les étudiants recevaient une nouvelle boîte de traitement et étaient randomisés en trois groupes : un tiers recevait de nouveau du Bétaprol, un tiers un générique de métoprolol et le dernier tiers toujours du métoprolol, mais sous une autre marque commercialisée en Nouvelle-Zélande, le Novaprol. Les traitements étaient donc supposés être tous les mêmes et seuls différaient la forme, le nom et l'emballage des traitements dans les trois groupes comparés.

Peu après le début de la deuxième phase avec randomisation, les critères évalués dans l'étude étaient mesurés et la comparaison portait sur la différence observée dans chaque groupe ne recevant pas le métoprolol sous forme de Bétaprol par rapport à ce qui était observé dans le groupe ayant reçu de nouveau le Bétaprol.

Cette étude a montré que le score d'anxiété a diminué de façon significativement plus importante chez les étudiants ayant reçu le métoprolol sous forme de Bétaprol que dans les deux autres groupes, notamment dans le groupe ayant reçu le générique. La pression artérielle systolique a été significativement plus basse sous Bétaprol (-8,05 mmHg par rapport à l'état de base), que dans chacun des autres groupes, notamment dans celui ayant reçu le générique (-2,9 mmHg par rapport à l'état de base), et l'incidence de certains effets indésirables (sécheresse de bouche, céphalées, sensations vertigineuses) a été plus élevée dans le groupe ayant reçu le générique que dans le groupe ayant continué à recevoir le princeps sous forme de Bétaprol.

En lisant le résultat de cette étude tel qu'il est présenté ici, il est possible de conclure que la moindre efficacité et/ou la moins bonne tolérance d'un générique par rapport à un princeps est enfin démontrée dans un essai contrôlé, et cela même si le nombre de patients enrôlés

n'est pas élevé. Une donnée peut toutefois surprendre : pourquoi le princeps, donné sous un autre nom de marque et après une semaine sous exposition des patients à la marque de référence, est-il moins efficace que le princeps redonné sous le même nom de marque, celui le plus connu dans ce pays ?

La réponse est simple : parce que, dans cette étude, les seules choses ayant changé dans les "traitements" administrés ont été le nom du traitement et l'"emballage", et cela tout en disant au patient qu'il s'agissait du même traitement. Et, en effet, il s'agissait bien très exactement du même traitement dans les trois groupes, puisque tous les patients à tout moment de l'étude n'ont reçu que... du placebo, que celui-ci soit appelé et emballé sous aspect de Bétaprol, Novaprol ou métoprolol.

Ainsi, cette étude démontre une nouvelle fois que lorsqu'on administre un "produit" en le parant de certaines vertus thérapeutiques et d'effets indésirables potentiels, il est possible d'observer les effets souhaités et peu d'effets indésirables lorsqu'un placebo est proposé sous la forme extérieure d'un princeps de marque connue, et d'observer un moindre effet souhaité mais davantage d'effets indésirables quand celui-ci est proposé sous forme de générique (*Psychosomatic Medicine*, 2013;75:90-96).

Dans un effet observé après administration d'un traitement, il est donc impossible de juger de ce qui revient à l'effet spécifique du traitement et de ce qui revient à des facteurs autres, notamment psycho-sociaux. C'est pourquoi, entre autres, a été développée la méthode des essais thérapeutiques contrôlés pour juger de ce qui revient à un effet spécifique du traitement évalué : si la seule donnée inconnue lors de la conduite d'un essai est de savoir si le patient reçoit le traitement ou le placebo, les effets parasites de l'effet thérapeutique seront

équivalents dans le groupe recevant le traitement et dans celui recevant le placebo. S'il y a une différence sur un critère mesuré à la fin d'une étude, il pourra alors être conclu, avec un certain degré de probabilité, que cette différence est due à un effet spécifique du traitement et non à la façon dont il est "administré au patient" et/ou "reçu par le patient".

Les traitements invasifs sont des traitements, et donc des placebos potentiels, comme les autres

Dans les années 1930, une équipe italienne avait conclu, à l'issue de raisonnements théoriques et de quelques expérimentations, que la ligature des deux artères mammaires internes, réalisée par de courtes incisions thoraciques, était un traitement efficace de l'angor. Cette technique a dès lors été pratiquée par quelques équipes italiennes et nord-américaines, et des publications ont montré que les patients opérés avaient moins de crises d'angor et une capacité d'exercice augmentée. Cependant, en mai 1959, L.A. Cobb *et al.* publiaient dans le *New England Journal of Medicine* (1959;260:1115-1118) une étude particulière évaluant l'effet de la ligature des deux mammaires internes chez des patients angoreux randomisés pour avoir tous une incision thoracique, la ligature des mammaires n'étant effectuée qu'à une moitié des patients, sans qu'aucun ne sache s'il avait eu ou non une ligature.

Cette étude n'a inclus que 118 patients mais elle a montré une amélioration identique des critères évalués (consommation de trinitrine, capacité d'exercice et tolérance à l'exercice) dans chacun des groupes. De plus, sur certains critères, un effet bénéfique légèrement supérieur dans le groupe n'ayant pas eu la ligature des artères mammaires a été mis en évidence. Les auteurs, avec les méthodes scientifiques de l'époque,

écrivait même dans leur article : “*Dans certains cas, le degré d’amélioration a été extraordinaire. Un patient (le cas 4), qui était incapable de travailler à cause de sa maladie cardiaque, a quasiment été guéri immédiatement après l’opération et a pu reprendre son travail. Il a rapporté une amélioration de 100 % à 6 mois et de 75 % à 12 mois. Ses artères n’avaient pas été ligaturées.*”

Dans les années 1990, plusieurs travaux expérimentaux et des études cliniques ont indiqué que la greffe intracérébrale de cellules fœtales pouvait améliorer le pronostic de la maladie de Parkinson, suscitant un grand espoir chez les patients et les médecins. Mais, en 2001, paraissait dans le *New England Journal of Medicine* (2001;344:710-719) une étude évaluant ce traitement administré réellement chez des patients, comparativement à un groupe contrôle n’ayant qu’une procédure simulée (anesthésie et cicatrice sur la peau du crâne). À 1 an, il n’y avait pas de différence entre les groupes comparés sur les critères évalués (échelles d’amélioration de la maladie de Parkinson). Cette étude indiquait donc qu’il y avait probablement un effet placebo important de la greffe cérébrale de cellules fœtales, sans effet thérapeutique réel.

La dénervation rénale

La dénervation rénale est une procédure interventionnelle en cours de développement et d’évaluation chez les patients ayant une hypertension artérielle résistante. Il y a près d’une centaine de firmes développant ou ayant pour projet de développer cette technique et une centaine d’essais cliniques sont en cours dans ce domaine.

Les deux principales études disponibles jusqu’à début 2014 étaient les essais SYMPLICITY HTN1 et 2. Le premier a été effectué sans groupe contrôle, l’autre avec un groupe contrôle, mais sans double aveugle (sans procédure simulée)

et les résultats présentés ont concerné la pression artérielle clinique, tous les patients n’ayant pas eu de mesure ambulatoire de pression artérielle avant et au décours de la procédure. Ces deux essais ont montré qu’après la procédure, par rapport à avant celle-ci, il y avait une diminution prolongée de la pression artérielle clinique, de l’ordre de 30 mmHg. Et cette donnée, les médecins ont pu l’observer chez certains patients, renforçant leur conviction que la technique était efficace. Cependant, cette diminution moyenne de pression artérielle, comme de nombreuses moyennes, reflète un paradoxe (un effet structure disent les méthodologistes) : chez certains sujets, il n’y a aucune diminution observée des chiffres tensionnels et, chez d’autres, la diminution est importante. Cette observation a conduit à développer le concept de patients répondeurs et de patients non répondeurs.

Aux États-Unis, le principal développeur de la technique, le laboratoire Medtronic, a promu un essai de plus grande rigueur et puissance que ceux effectués jusqu’ici pour juger de l’effet de la technique en vue d’un agrément. Cet essai, dénommé SYMPLICITY HTN 3, a donc été conduit avec un protocole de grande qualité : patients au moins 5 fois plus nombreux que dans chacune des études précédentes, protocole de traitement pharmacologique bien défini et appliqué, mesure ambulatoire de pression artérielle avant et à l’issue de la période d’essai (6 mois) et procédure simulée chez les patients du groupe contrôle. Par procédure simulée (dénommée “sham” en anglais), il faut entendre que les patients du groupe contrôle devaient penser, au terme d’une sédation légère et d’une isolation sensorielle transitoire lors d’une artériographie rénale, qu’ils avaient eu, eux aussi, une dénervation rénale. L’étude était donc en simple aveugle (les médecins savaient, les patients ne savaient pas) et 535 patients ont été enrôlés.

Début janvier 2014, un communiqué de presse de la société Medtronic a annoncé que l’étude SYMPLICITY HTN 3 n’avait pas atteint son objectif, c’est-à-dire qu’il n’avait pas été mis en évidence de différence significative de pression artérielle entre les groupes comparés. Les résultats détaillés de l’étude n’ont été encore ni présentés ni publiés, mais tout indique que, contrairement à ce que faisait envisager les données précédentes, la dénervation rénale est inefficace. En effet, les termes du communiqué de presse de la société sponsor de l’étude laissent envisager une absence d’effet du fait de :

- l’aveu rapide de l’échec de l’étude ;
- la décision de mettre en place un panel de conseillers indépendants, constitué de médecins et de chercheurs, auxquels il sera demandé de faire des recommandations sur le devenir du programme mondial d’essais cliniques sur la dénervation rénale, et de formuler un avis sur le maintien de l’accès des médecins et des patients à la technologie Symplicity dans les pays ayant reçu les approbations réglementaires ;
- l’intention de suspendre le recrutement dans les trois pays où des essais cliniques sur la dénervation rénale sont en cours pour approbation réglementaire (SYMPLICITY HTN 4 aux États-Unis, HTN-Japan et HTN-India).

Bien sûr, il est peut-être prématuré de tirer des conclusions et des implications définitives concernant les données d’une étude non publiée, mais il est néanmoins légitime d’envisager qu’il pourrait y avoir un effet placebo important dans la technique de dénervation rénale. Il est possible également d’envisager qu’il est problématique de ne retenir comme effet bénéfique d’un traitement, comme cela a été fait dans les essais précédents, que la mesure clinique de la pression artérielle sans disposer d’une mesure ambulatoire, notamment lorsqu’on sait qu’il existe un effet blouse blanche, de déterminisme non connu chez au moins 20 % des patients. On peut tout aussi considérer que, dans l’étude SYMPLICITY HTN 3,

BILLET DU MOIS

la technique a été mal appliquée aux patients et/ou n'a pas été appliquée aux patients susceptibles d'y répondre.

Toutefois, suite à l'étude SYMPPLICITY HTN 3, la donnée majeure, nouvelle et fondamentale, est que – pour juger de la pertinence de ces deux dernières hypothèses – de nouveaux essais ne pourront plus être effectués qu'avec un groupe ayant une procédure simulée, afin de juger si les patients pressentis comme vrais répondeurs ne sont pas, de fait, ceux ayant une forte susceptibilité à un effet placebo. Ainsi, il est possible que, quels que soient les résultats de la centaine d'essais en cours, s'ils sont poursuivis, leur valeur ne soit jugée qu'à l'aune de l'existence d'une procédure simulée dans les groupes contrôles.

Un débat éthique

Si ces éléments doivent rappeler au médecin que l'observation clinique est, hélas, de faible valeur pour juger de l'effet réel d'un traitement, tellement un effet observé peut être parasité par d'autres, indépendants de l'effet spécifique de ce traitement, ils posent une question majeure de société : celle de l'éthique, considérant une opposition potentielle entre une éthique individuelle et une éthique de société.

Effectuer un essai thérapeutique pour évaluer un traitement administré par voie interventionnelle pose le pro-

blème du double aveugle. En effet, dans presque tous les cas, les essais évaluant des procédures interventionnelles par rapport à des procédures non interventionnelles ne sont pas effectués en double aveugle car il est jugé qu'il n'est pas éthique d'effectuer une procédure interventionnelle simulée chez les patients contrôles. Ainsi, lorsqu'un essai évalue un médicament, le groupe contrôle peut recevoir du placebo, ce qui est sans risque, mais lorsqu'une méthode interventionnelle est évaluée, le signe visible de l'intervention (l'effraction cutanée, voire une anesthésie...) doit être présent pour garantir l'aveugle, et effectuer une telle procédure comporte un risque pour le patient (le risque de l'effraction cutanée et/ou de l'anesthésie...), risque jugé non éthique. Et ce principe d'éthique du risque individuel pour un patient inclus dans un essai doit être confronté au principe d'éthique publique et/ou collective.

Les cas présentés plus haut montrent qu'il est possible d'observer une modification parfois spectaculaire d'un critère constaté dans des essais sans groupe contrôle et/ou sans groupe contrôle avec procédure simulée, faisant croire à tort qu'il existe un effet thérapeutique spécifique d'une technique particulière. Cela peut même conduire à une approbation réglementaire d'une technique et/ou à sa diffusion large en pratique clinique.

Mais, s'il n'y a pas de bénéfice réel autre qu'un effet placebo, ce n'est plus la

population consentante et limitée d'un essai thérapeutique qui sera exposée aux risques propres de la procédure invasive, c'est toute la population à laquelle la technique sera proposée qui y est exposée, et cette population peut être beaucoup plus importante que celle enrôlée dans un essai clinique. On voit donc qu'il faut faire un choix entre deux éthiques, ce qui constitue un vrai débat de société et une réflexion sur ses valeurs.

On retiendra de ces éléments :

- qu'il ne faut jamais oublier que l'effet placebo existe et qu'il peut être puissant, de même que peut l'être l'effet nocebo, y compris lors de procédures interventionnelles ;
- qu'un traitement non évalué en double aveugle et contre placebo reste à jamais un traitement insuffisamment évalué ;
- qu'il semble indispensable de juger, pour toute évaluation d'une technique interventionnelle jusqu'où il est possible d'envisager dans le groupe contrôle d'effectuer une procédure simulée au moindre risque possible.

Ce n'est que par l'application de ce dernier principe que l'on évitera, autant que faire se peut, d'avoir des "certitudes" non fondées et de disséminer voire d'utiliser des traitements inutiles mais non sans risque, si faible soit-il.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

Éditorial

Les nouveaux anticoagulants oraux dans la FA en pratique

A l'instar du traitement antiagrégant plaquettaire dans le syndrome coronaire aigu (SCA), le traitement anticoagulant initie sa révolution dans la prévention des complications emboliques de la FA non valvulaire mais aussi dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), avec également des données cliniques dans le post-SCA. Pendant plus de 60 ans, les AVK étaient les seuls anticoagulants oraux disponibles avec toutes les limites que véhicule ce type de produits : la nécessité d'un monitoring régulier (INR), la difficulté d'équilibration avec un temps à la cible thérapeutique (TTR) recommandé de plus de 65 % difficile à obtenir, une demi-vie longue, de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires...



→ **O. BARTHÉLÉMY**

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

L'arrivée de nouvelles molécules antithrombine et anti-Xa, administrées en mono- ou biprise, sans contrôle biologique nécessaire, sans variabilité inter-individuelle significative et avec une demi-vie courte, a bouleversé cet état de fait. Depuis le retrait du ximélagatran (premier anti-IIa oral) pour hépatotoxicité en 2004, plusieurs nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont démontré une équivalence, voire une supériorité, en termes d'efficacité et également de sécurité en comparaison au traitement de référence par AVK.

À ce jour, 1 anti-IIa (le dabigatran) et 3 anti-Xa (le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban) ont été comparés aux AVK dans des études de phase III pour le traitement de la FA :

- le dabigatran a démontré une efficacité supérieure, sans surrisque hémorragique comparativement aux AVK avec la plus forte dose (150 mg × 2), et une diminution significative des complications hémorragiques avec une efficacité comparable avec la faible dose (110 mg × 2) ;
- le rivaroxaban, en monoprise (20 mg), a démontré une non infériorité sans surrisque hémorragique ;
- l'apixaban (5 mg × 2) réduit les complications emboliques et la mortalité et également les complications hémorragiques ;
- plus récemment (AHA 2013), l'edoxaban a démontré une non infériorité avec une diminution des hémorragies majeures et de la mortalité cardiovasculaire avec la plus forte dose (60 mg/j).

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Tous ces traitements ont démontré une réduction, par un facteur 2 à 3, des hémorragies cérébrales.

Les NACOs représentent donc une alternative crédible et simple aux AVK dans la FA non valvulaire. Leur simplicité d'emploi et l'absence de surveillance biologique ne doivent cependant pas faire perdre de vue leurs désagréments potentiels. À ce titre, la fonction rénale doit être surveillée pour minimiser le risque de surdosage, notamment chez les patients les plus âgés. En cas de chirurgie, certaines précautions doivent être prises et la gestion des complications hémorragiques connue. L'absence d'antidote spécifique (actuellement en cours de développement) pose la question de leur sécurité d'emploi (rappelons que la réversion du traitement AVK n'est obtenue que plusieurs heures après administration de vitamine K). Si une grande majorité des patients doit pouvoir être éligible à ce type de traitement, les NACOs restent contre-indiqués dans certaines situations (notamment chez les patients porteurs de prothèses mécaniques).

Ce numéro thématique de *Réalités Cardiológicas* a pour objectif de faire le point sur les NACOs dans la FA en pratique. Il rappelle les preuves cliniques disponibles dans la FA, la place des tests biologiques, les indications et les précautions d'emploi, les stratégies en cas de geste chirurgical ou d'hémorragie, la problématique de l'association avec les antiagrégants plaquettaires chez les patients coronariens et fait un point sur leurs indications en dehors de la FA.

Les NACOs représentent un véritable progrès pour nos patients en fibrillation auriculaire ne serait-ce que par leur simplicité d'emploi, et le développement d'antidote spécifique les rendra encore plus attractifs. Cependant, leur place précise reste encore à définir et leur rapport coût/efficacité à déterminer dans le contexte actuel.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Évaluation du bénéfice clinique net des nouveaux anticoagulants dans la FA

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont efficaces dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients en fibrillation atriale (FA) en comparaison au placebo (diminution de plus de la moitié des AVC) ou à l'aspirine.

Cependant, les accidents hémorragiques liés aux AVK sont la première cause de iatrogénie grave. Ils nécessitent une surveillance biologique rapprochée, parfois contraignante pour les patients, et présentent de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Pour toutes ces raisons, ils sont souvent insuffisamment prescrits chez les patients éligibles.

Les nouveaux anticoagulants (NACOs) constituent une avancée thérapeutique majeure et une alternative aux AVK pour la prévention des accidents cérébraux cardio-emboliques dans la FA.



→ L. BOUBRIT
Institut de Cardiologie,
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Dans cette indication, les NACOs ont été comparés, dans trois grands essais de non infériorité, à la warfarine et dans un essai *versus* aspirine, chez des patients pour lesquels un traitement AVK n'était pas approprié.

Les NACOs se répartissent en deux groupes (**tableau I**):

– inhibiteur direct de la thrombine (“gatan”) ou anti-IIa: dabigatran etexilate;

– inhibiteur direct du facteur X activé (“xaban”) ou anti-Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Essais cliniques

1. Dabigatran

L'étude RE-LY est une étude de non infériorité ayant inclus 18 113 patients en FA avec un facteur de risque d'AVC, randomisés dans trois bras: warfarine,

Principales caractéristiques des NACOs				
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Action	Anti-IIa (thrombine)	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Posologie	Biprise 150 mg/12 h 110 mg/12 h	Monoprise 20 mg/24 h 15 mg/24 h	Biprise 5 mg/12 h 2,5 mg/12 h	Monoprise 60 mg/24 h 30 mg/24 h
Délai de Cmax	2 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Demi-vie	12-14 h	9-13 h	8-15 h	6-11 h
Élimination rénale	80 %	66 %	25 %	50 %
Étude de Phase III	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF

TABLEAU I: Propriétés pharmacologiques des NACOs.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

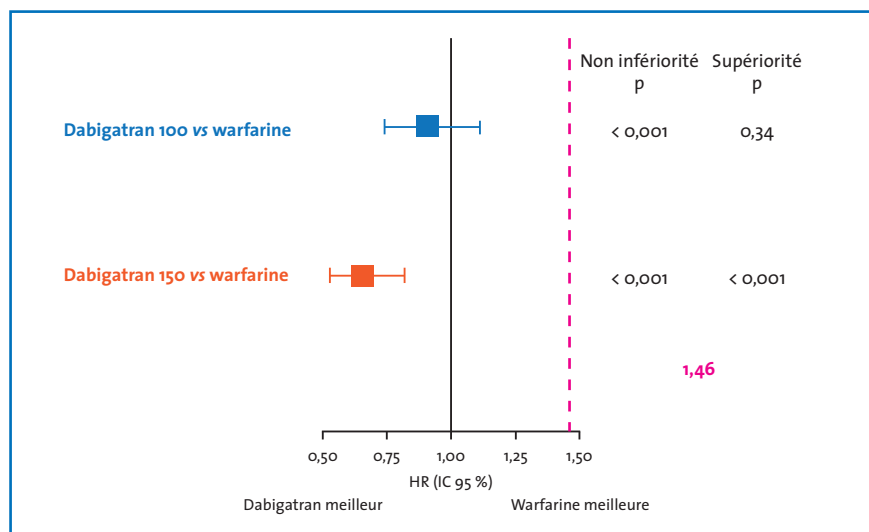


FIG. 1: Incidence des AVC et embolies périphériques sous dabigatran 150 mg et dabigatran 110 mg vs AVK dans l'étude RE-LY.

dabigatran 150 mg $\times$ 2/j et dabigatran 110 mg $\times$ 2/j, avec un suivi de 2 ans. La comparaison entre les deux doses de dabigatran a été réalisée en double aveugle alors que la comparaison entre warfarine et dabigatran a été effectuée en ouvert avec une adjudication des événements en aveugle (méthode PROBE). L'âge moyen des patients était de 71 ans (63,6 % d'hommes) et leur score CHADS2 moyen de 2,1. Un patient sur 5 avait un antécédent d'AVC ou AIT.

Dans cette étude, le dabigatran 150 mg a été supérieur ($p < 0,001$) aux AVK avec une diminution de 34 % du critère primaire (AVC et embolie systémique), sans surrisque d'hémorragie majeure ($p = 0,31$) et le dabigatran 110 mg non inférieur sur le critère primaire ($p < 0,001$ pour la non infériorité) avec une réduction de 20 % des hémorragies majeures ($p = 0,003$) (**fig. 1**). La fréquence des hémorragies cérébrales a été significativement diminuée (70 %) ainsi que les hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, quelle que soit la posologie de dabigatran, comparativement aux AVK ($p < 0,05$). Les taux d'infarctus a été de 0,7 % sous dabigatran vs 0,5 % sous AVK ($p < 0,05$). Enfin, le dabigatran

150 mg a été associé à une réduction de la mortalité totale, proche de la significativité, avec cependant un intervalle de confiance atteignant la ligne du 1 (HR: 0,88 [0,77-1,00]).

2. Rivaroxaban

L'étude ROCKET-AF est une étude multicentrique comparant le rivaroxaban à la warfarine chez 14 264 patients en FA à risque modéré à élevé (2 à 3 facteurs de risque) de complications emboliques. Il s'agit d'une étude randomisée

en double aveugle, évaluant le rivaroxaban 20 mg/j (15 mg/j chez les patients présentant une clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/min) vs warfarine (avec une cible d'INR à 2,5). L'âge moyen des patients était de 73 ans (39,7 % de femmes) et le score de CHADS2 moyen de 3,5. 54,8 % d'entre eux avaient un antécédent d'AVC ou AIT.

Le rivaroxaban a été non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et des embolies systémiques périphériques (critère primaire) en intention de traiter (HR: 0,88 [0,74-1,03]; $p = 0,117$) et supérieur en analyse perprotocole (1,7 % par an sous rivaroxaban vs 2,16 % dans le groupe warfarine (HR: 0,79 [0,66-0,96]; $p < 0,001$)) (**fig. 2**). Il n'a pas été observé de différence sur le nombre d'hémorragies majeures ou ayant un impact clinique entre les deux groupes (14,9 % vs 14,5 % par an; $p = 0,44$). En revanche, les auteurs ont rapporté un nombre réduit d'hémorragies fatales (0,2 % vs 0,5 %; $p = 0,003$) ou concernant des organes critiques, notamment moins d'hémorragies intracrâniennes (0,5 % vs 0,7 %; $p = 0,02$) sous rivaroxaban.

3. Apixaban

L'étude ARISTOTLE est un essai de non infériorité comparant, en double aveugle, l'apixaban (5 mg $\times$ 2) à la

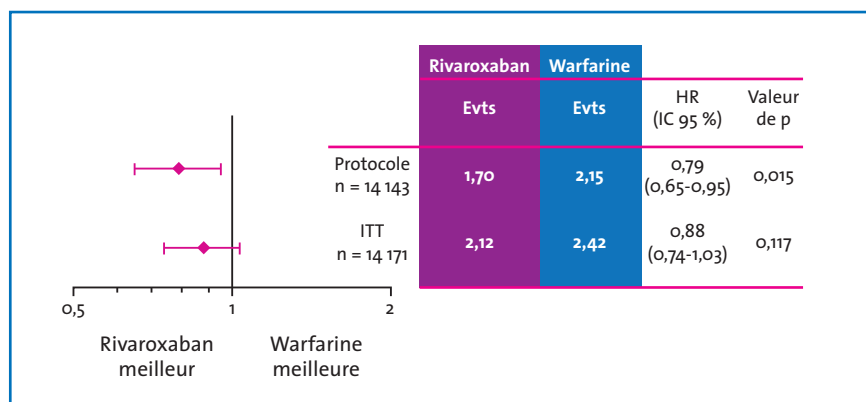


FIG. 2: Incidence des AVC et embolies périphériques sous rivaroxaban vs AVK en analyse perprotocole et en intention de traiter dans l'étude ROCKET-AF.

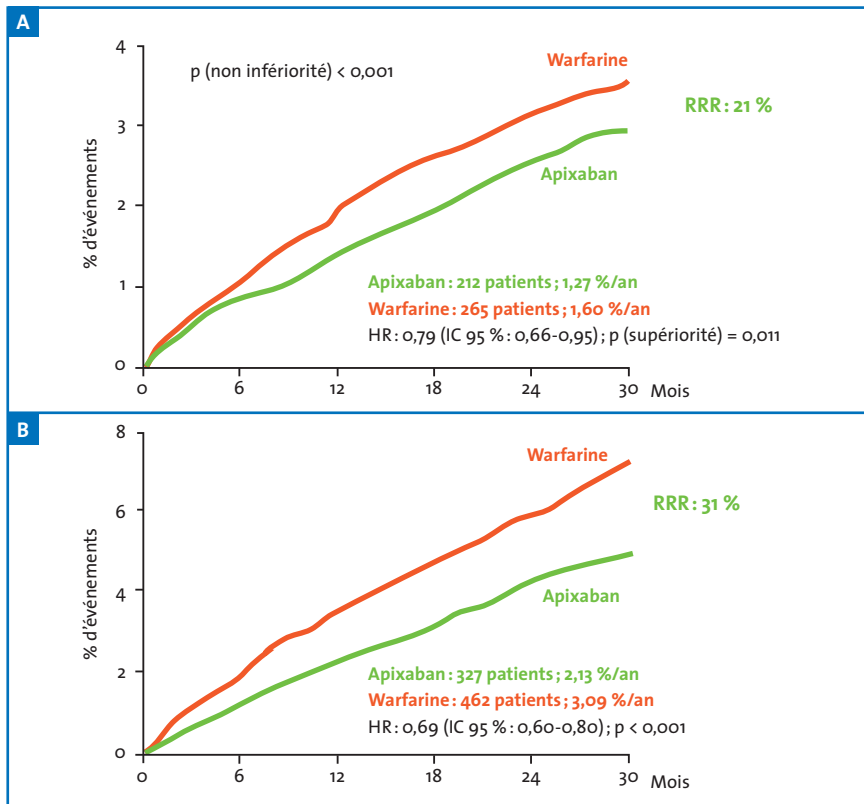


FIG. 3 : Incidence des AVC et embolies périphériques (A) et des hémorragies majeures (B) sous apixaban vs AVK dans l'étude ARISTOTLE.

warfarine (INR 2-3) chez 18 201 patients en FA, avec au moins un facteur de risque embolique. Une dose réduite de 2,5 mg $\times$ 2/j a été utilisée chez les patients ayant au moins deux des critères suivants (âge $\geq$ 80 ans, poids $\leq$ 60 kg et/ou créatinine $\geq$ 133 μ mol/L).

L'âge médian était de 70 ans (35,3 % de femmes), le score de CHADS2 moyen de 2,1 et 19 % des patients avait un antécédent d'AVC ou AIT. La durée médiane de suivi a été de 1,8 ans.

L'incidence du critère primaire (AVC ou embolie systémique) a été de 1,27 % par an dans le groupe traité par apixaban vs 1,6 % par an dans le groupe warfarine, soit un RR de 0,79 en faveur de l'apixaban ($p < 0,001$ pour la non infériorité et $p = 0,011$ pour la supériorité) (**fig. 3A**). Le nombre d'événements hémorragiques

colligé dans l'étude a été plus important que celui des événements ischémiques. Le risque de saignement majeur a été significativement réduit sous apixaban (2,13 % vs 3,09 % ; RR = 0,69 ; $p < 0,001$)

(**fig. 3B**). À noter que la mortalité était également réduite de façon significative dans le groupe apixaban (3,52 vs 3,94 ; $p = 0,047$).

L'étude AVERROES a comparé, en double aveugle, l'apixaban (2,5 mg $\times$ 2/j) à l'aspirine (81 à 324 mg/j) chez 5 599 patients en FA ayant au moins un facteur de risque embolique et présentant une non indication aux AVK. Les raisons de non indication en AVK étaient variables (obtention d'un INR cible impossible ou jugé improbable par le médecin : 43 % ; absence d'indication aux AVK : 21 % et refus des AVK par le patient : 37 %). L'âge moyen était de 70 ans (59 % d'hommes) et le score de CHADS2 moyen de 2,1. Cette étude a été arrêtée prématurément pour un bénéfice clinique net du traitement à l'étude.

En effet, à 1,1 an, le critère primaire (AVC et embolie ischémique) était diminué de 55 % avec l'apixaban ($p < 0,001$) sans augmentation des hémorragies majeures (1,4 % vs 1,2 % par an ; $p = 0,57$) (**fig. 4**). Le risque d'hospitalisation pour une cause cardiovasculaire était également diminué (12,6 % vs 15,9 % par an ; $p < 0,001$) et une tendance pour une baisse de la mortalité ($p = 0,07$) a été observé avec l'apixaban.

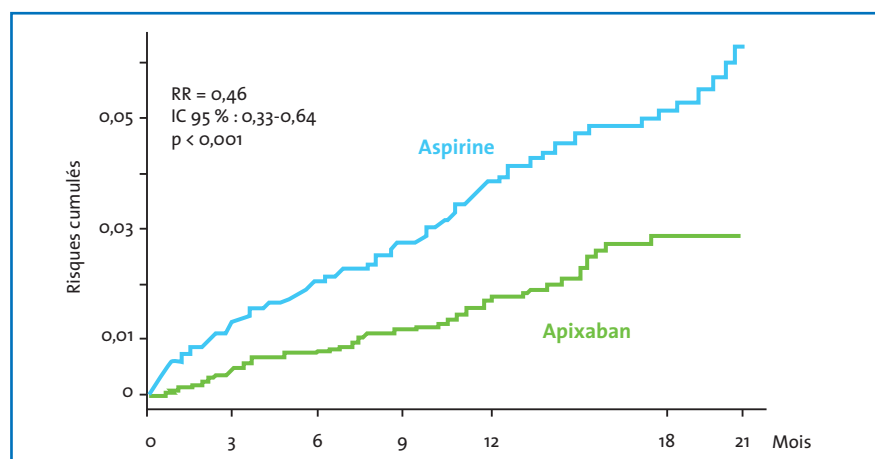


FIG. 4 : Incidence des AVC et embolies périphériques sous apixaban vs aspirine dans l'étude AVERROES.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

4. Edoxaban

L'étude ENGAGE AF TIMI 48, présentée cette année au congrès de l'AHA, a comparé en double aveugle deux doses d'edoxaban en monoprise (30 ou 60 mg/j) vs AVK chez 21 500 patients en FA ayant au moins deux facteurs de risque embolique. Une réduction de dose de moitié a été appliquée dans les deux groupes edoxaban en cas d'insuffisance rénale (ClCr 30 à 50 mL/min), de petit poids (< 60 kg) ou d'association avec des inhibiteurs de la P-Gp (vérapamil, quinidine ou dronédarone). L'âge médian était de 72 ans (38 % de femmes), le score de CHADS2 moyen de 2,8 et 28 % des patients avaient un antécédent embolique. Le suivi médian a été de 2,8 ans. Les patients sous AVK étaient bien équilibrés (TTR : 68 %).

À la dose de 60 mg, l'edoxaban a été non inférieur à la warfarine pour la prévention des complications emboliques (1,18 % vs 1,50 % par an ; $p < 0,0001$ pour la non infériorité). Le taux des hémorragies majeures a été réduit (2,75 % vs 3,43 % par an ; $p < 0,001$) de même que celui des hémorragies intracrâniennes (0,15 % vs 0,27 % par an ; $p = 0,03$), avec également une diminution de la mortalité cardiovascu-

laire (HR : 0,86 [0,77-0,97] ; $p = 0,013$) (fig. 5). À noter cependant un excès d'hémorragies digestives observé avec l'edoxaban 60 mg/j (1,51 % vs 1,23 % par an ; $p = 0,03$). À la dose de 30 mg/j, l'edoxaban atteint le critère de non infériorité vs warfarine (1,61 % vs 1,50 % ; $p = 0,005$ pour la non infériorité), avec cependant un excès d'AVC ischémiques (HR : 1,41 [1,19-1,67] ; $p < 0,001$). La mortalité toute cause a été réduite (HR : 0,87 [0,79-0,96] ; $p = 0,006$), les hémorragies majeures divisées par 2 (HR : 0,47 [0,41-0,55] ; $p < 0,001$) et les hémorragies intracrâniennes par 3 (HR : 0,33 [0,22-0,50] ; $p < 0,001$) (fig. 5).

Conclusion

Bien que le critère principal d'efficacité soit le même dans les quatre études vs AVK, on note un certain nombre de différences notamment en ce qui concerne la méthodologie :

- Les études testant un anti-Xa (ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF) sont en double aveugle contrairement à l'étude RE-LY (méthode PROBE).
- Les populations de patients sont comparables pour le dabigatran et l'apixaban

mais à plus haut risque pour le rivaroxaban et l'edoxaban.

- L'ajustement de la dose était possible dans ARISTOTLE, ROCKET-AF et ENGAGE AF chez les patients fragiles (notamment ceux présentant une insuffisance rénale).

- Malgré des demi-vies proches, certaines molécules ont été étudiées en monoprise (rivaroxaban et edoxaban) et d'autres en biprise quotidienne (dabigatran et apixaban).

- Enfin, dans le groupe AVK, les patients étaient mieux équilibrés dans l'étude ENGAGE AF, ARISTOTLE et RE-LY comparativement à l'étude ROCKET-AF (temps avec INR à la cible 68 %, 66 %, 64 % et 58 % respectivement).

Malgré ces différences, une analyse poolée portant sur les trois nouveaux anticoagulants les plus récents démontrent leur non infériorité par rapport à la warfarine pour réduire le risque d'accidents emboliques, notamment AVC, chez les patients en FA, sans surrisque d'hémorragie majeure (fig. 6). Ils réduisent tous le risque d'hémorragie intracérébrale de moitié. L'apixaban est le seul à avoir démontré une supériorité sur le critère

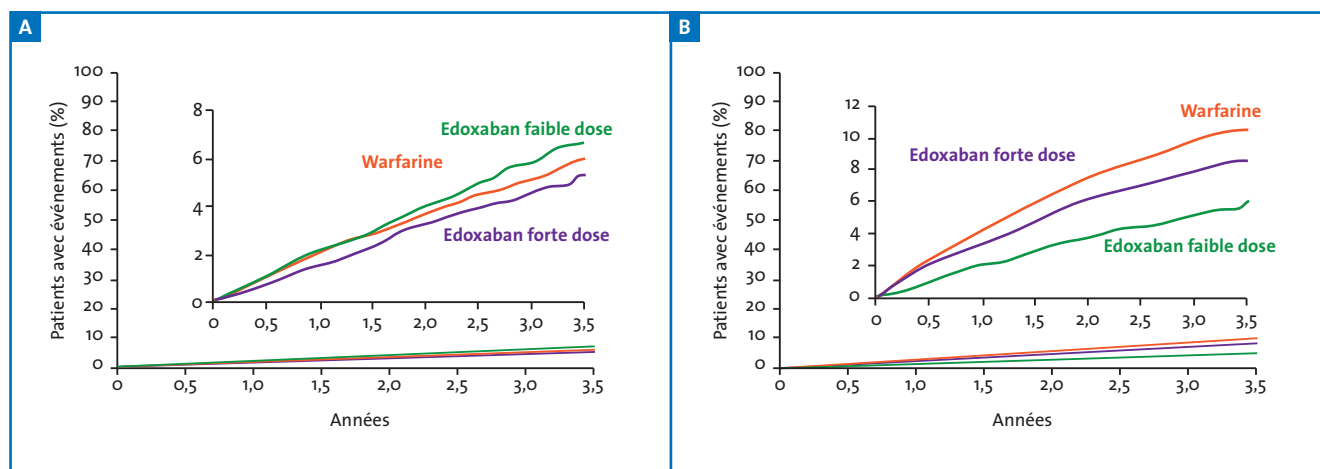


FIG. 5 : Incidence des AVC et embolies périphériques (A) et des hémorragies majeures (B) sous edoxaban 60 mg vs edoxaban 30 mg vs AVK dans l'étude ENGAGE AF TIMI 48.

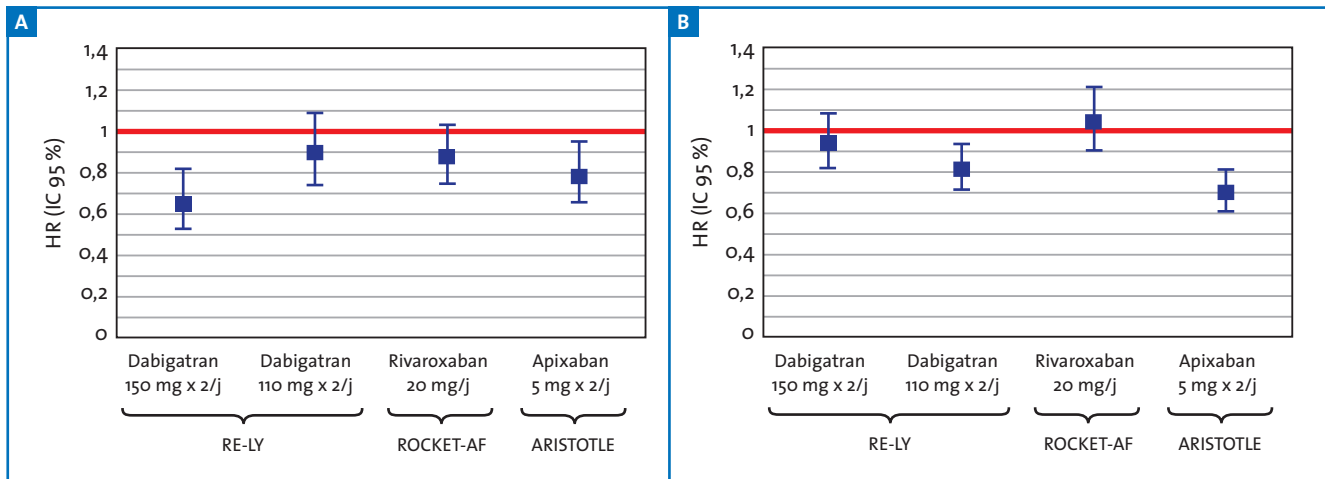


Fig. 6 : Hazard ratios pour le critère primaire (A) et les hémorragies majeures (B) sous le traitement à l'étude comparé à la warfarine dans les études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE.

primaire associée à une diminution des hémorragies majeures et également de la mortalité. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude comparant les différents NACO entre eux pour la prévention des événements emboliques de la FA.

Bibliographie

1. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
2. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:883-891.
3. GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY JJ *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:981-992.
4. CONNOLLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C *et al.* Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
5. GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2013. Epub 19 novembre 2013.
6. DE CATERINA R, HUSTED S, WALLENTIN L. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. ESC work group on thrombosis – task force on anticoagulants in heart disease position paper. *JACC*, 2012;59:1413-1425.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les cours de Réalités Cardiologiques

Retrouvez sur le site les 10 cours d'échographie publiés à ce jour :

- Prothèses valvulaires
- Evaluation du cœur droit
- Insuffisance tricuspide
- Rétrécissement mitral
- Rétrécissement aortique calcifié
- Insuffisance mitrale d'origine ischémique
- Insuffisance mitrale
- Insuffisance aortique
- Evaluation de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche
- Evaluation des pressions de remplissage VG

Retrouvez ces cours sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Peut-on mesurer l'effet anticoagulant des NACOs? Intérêt des tests biologiques

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ou anticoagulants oraux directs représentés à ce jour par le dabigatran étextilate, le rivaroxaban et l'apixaban et bientôt par l'edoxaban ont, parmi leurs avantages, l'absence de nécessité d'une surveillance régulière de la coagulation. En effet, ils ont une fenêtre thérapeutique large à posologie fixe et leur efficacité et sécurité ont été démontrées dans de grands essais cliniques dans lesquels la mesure des paramètres de la coagulation n'a pas été prise en compte.

Néanmoins, les NACOs ont un retentissement sur les paramètres de la coagulation, différent de celui des antivitamines K (AVK) et différent également d'un NACO à l'autre. Au-delà de la compréhension théorique des modifications induites de la coagulation, la connaissance de ces modifications pourrait s'avérer importante dans certaines situations.



→ G. HELFT¹, A. ANKRI²

¹ Institut de Cardiologie, GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

² UF Hémostase, Hématologie Biologique, GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Mode d'action des NACOs

Les NACOs sont des molécules à action spécifique soit antithrombine (anti-IIa), c'est le cas du dabigatran, soit anti-Xa, c'est le cas des autres NACOs. Le **tableau I** montre quelques-uns de leurs paramètres pharmacologiques. Leur action ne fait pas intervenir l'antithrombine, inhibiteur physiologique de la coagulation, elle est directe, spécifique, compétitive et réversible. Leur délai d'action est rapide, quasi immédiat et la Cmax (pic plasmatique) est de 2 à 4 heures. L'élimination est principalement rénale pour le dabigatran. Enfin, leur demi-vie d'élimination diffère peu; elle est comprise entre 12 et 14 h.

Indications potentielles des tests biologiques

Dans certaines situations particulières, la mesure de l'activité anticoagulante des NACOs est souhaitable et peut être utile :

- acte invasif urgent ;
- saignement menaçant le pronostic vital ;
- suspicion de surdosage (rappelons l'absence d'antidote à ce jour).

D'autres situations pourraient également justifier cette mesure :

- risque hémorragique élevé ;
- récurrence thrombotique ou hémorragique ;

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Délai d'action	Immédiat	Immédiat	Immédiat
Pic (Cmax)	2-4 h	2-4 h	3-4 h
Élimination	Rénale à 80 %	Rénale à 60 % Hépatique et fécale	Rénale à 25 % Hépatique et fécale
Demi-vie d'élimination	12-17 h	7-11 h	10-14 h

TABEAU I : Paramètres pharmacologiques des NACOs.

- interactions médicamenteuses ;
- aggravation d'une insuffisance rénale modérée, hépatique ;
- problème de compliance.

Importance du moment du prélèvement

L'heure du prélèvement est très importante à prendre en compte car **les paramètres de la coagulation varient en fonction du délai depuis la dernière prise**. Le prélèvement se fait préférentiellement au moment de l'activité anticoagulante maximale (Cmax environ 3 h après la dernière prise), ou encore juste avant la prise suivante (Cmin à l'état résiduel). Les prélèvements se font sur tubes citratés.

Résultats des tests

Comme écrit précédemment, les tests varient en fonction du NACO. Le biologiste doit être informé du traitement et de la pathologie associée afin de bien interpréter les tests. Il doit aussi connaître la sensibilité des tests vis-à-vis des différents anticoagulants. Le **tableau II** montre le retentissement des NACOs sur les tests usuels de la coagulation : temps de céphaline + activateur (TCA) et temps de prothrombine (TP).

1. Sous rivaroxaban

>>> TP et TCA

Il existe une corrélation inverse entre le TP et la concentration en rivaroxaban,

mais l'allongement dépend du réactif utilisé. Le TCA est aussi modifié mais le TP est plus sensible. Il peut arriver cependant que TCA et TP soient normaux ; dans ces conditions, se pose la question de l'efficacité du traitement. L'INR ne doit pas être pris en considération. Le dosage des facteurs de la coagulation est influencé par la présence de rivaroxaban et pose des problèmes d'interprétation.

>>>Activité anti-Xa

Le rivaroxaban peut être quantifié de façon indirecte par le dosage de l'activité anti-Xa : les coffrets mesurant cette activité anti-Xa doivent être étalonnés pour le rivaroxaban. À la posologie de 20 mg une fois par jour, la concentration maximale au pic (3 heures après la prise) a été mesurée en moyenne à 290 ng/mL (valeurs de 177 à 409 pour les 5^e et 95^e percentiles) et la concentration résiduelle à 32 ng/mL (valeurs de 5 à 155 pour les 5^e et 95^e percentiles). Le dosage direct de la concentration de rivaroxaban est en cours de mise au point. Ces concentrations ne sont pas utilisables pour une adaptation posologique en routine.

2. Sous dabigatran étexilate

>>> TP et TCA

Le TCA s'allonge sous dabigatran, mais la relation n'est pas linéaire, elle est curvilinéaire. Le TCA correspondant à la concentration à l'état résiduel ne

devrait pas dépasser deux fois le témoin. Il dépend aussi du réactif utilisé. Le TCA est plus sensible que le TP à l'effet anticoagulant du dabigatran. Le résultat de l'INR ne doit pas être utilisé car il ne reflète pas le niveau d'anticoagulation.

>>> Activité anti-IIa

Le temps de thrombine est très sensible et corrélé à la présence de dabigatran. Les résultats sont dépendants des réactifs et des automates utilisés. Trois méthodes sont proposées : le temps de thrombine diluée, le temps d'écarine (ECT) et un dosage de l'activité anti IIa chromogénique. Actuellement, la méthode la plus utilisée est le temps de thrombine diluée qui permet d'évaluer indirectement la concentration de dabigatran. À la posologie de 150 mg deux fois par jour, la concentration maximale au pic (2 heures après la prise) a été mesurée en moyenne à 175 ng/mL (valeurs de 117 à 275 pour les 25^e et 75^e percentiles), la concentration résiduelle à 91 ng/mL (valeurs de 61 à 143 pour les 25^e et 75^e percentiles). Le dosage direct de la concentration de dabigatran est en cours de mise au point. Un temps de thrombine dilué correspondant à une concentration plasmatique de dabigatran > 200 ng/mL est associé à un risque augmenté de saignement. Il existe une étroite corrélation entre la concentration plasmatique de dabigatran et le niveau de l'effet anticoagulant.

3. Sous apixaban

Selon les mentions légales du produit, l'INR et le TCA sont modifiés. Mais, aux doses thérapeutiques, les modifications de ces paramètres sont faibles et très variables. Peu de données sont disponibles actuellement.

Il faut retenir que le dosage des concentrations plasmatiques des NACOs (exprimées en mg/mL de plasma) est possible mais ne permet pas d'ajustement posologique en routine.

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Diminution du TP (taux de prothrombine)	++	+	+
Allongement du TCA	+	++	+
Allongement du temps de thrombine	-	++	-
Activité anti-Xa	++	-	++
Activité anti-IIa	-	++	-

TABLEAU II : Retentissement du rivaroxaban, du dabigatran et de l'apixaban sur les tests usuels de coagulation.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

Les NACO peuvent modifier un bilan de thrombophilie qui peut néanmoins être effectué partiellement, en prévenant le biologiste de la présence du NACO. Il est recommandé de faire le bilan le plus à distance possible de la dernière prise du NACO.

Biologie et changement de "paradigme"

Il faut intégrer que le paramètre biologique le plus important à prendre en considération dans la pratique quotidienne est... **la clairance de la créatinine** (calculée selon la méthode de Cockcroft). En effet, si la clairance de la créatinine calculée selon la méthode de Cockcroft est inférieure à 30 mL/min, les NACO sont à utiliser avec une extrême prudence, voire contre-indiqués sauf pour l'apixaban qui pourrait être pres-

crit à posologie réduite si la clairance est entre 15 et 30 mL/min.

Il ne faut pas oublier que les NACO sont des médicaments anticoagulants et, avant toute prescription, l'interrogatoire et la réalisation d'un TP-TCA permettent d'éliminer une pathologie hémorragique sous-jacente et des anomalies préexistantes de la coagulation modifiant l'interprétation des tests.

Conclusion

Les tests d'hémostase utilisés en routine ne permettent pas d'apprécier précisément le niveau de l'activité anticoagulante des NACO. En dehors de situations particulières à risque, la mesure de l'activité anticoagulante des NACO n'est pas justifiée. De nouveaux tests sont à l'étude pour affiner le dosage

des NACO si nécessaire. Une collaboration étroite avec le biologiste est indispensable.

Les tests usuels de la coagulation ne doivent pas être utilisés pour mesurer la coagulation chez les patients sous NACO.

Bibliographie

1. BAGLIN T. The role of laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013;11:122-128.
2. TRIPODI A. Laboratory tests and the new oral anticoagulants. *Thrombosis Research*, 2012;130:S9-S97.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

+ riche + interactif + proche de vous

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

À qui prescrire les NACO plutôt que les AVK ?

L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) a modifié la prise en charge des patients dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire.

Les études ont montré la non infériorité des NACO et un taux inférieur d'hémorragie intracrânienne comparativement à la warfarine [1-3]. L'apixaban est même supérieur aux AVK concernant l'incidence du premier épisode d'embolie, le taux d'hémorragie grave et même la mortalité toute cause [3].

Les AVK sont utilisés de longue date, cependant seulement 1 patient sur 2 ayant une indication à une anticoagulation efficace est traité [4]. En effet, les AVK représentent la première cause iatrogène d'hospitalisation ; ils augmentent le risque d'AVC hémorragique et provoquent 4 000 à 6 000 décès par an liés à des accidents hémorragiques.

Les NACO semblent donc être une alternative thérapeutique intéressante.



→ M. DJEBBAR

Institut de cardiologie,
GH Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

La place précise des NACO reste cependant à définir, même si certains louent l'absence de surveillance biologique, la posologie unique ainsi que l'absence d'interactions avec l'alimentation. Il faut garder à l'esprit que ces puissants anticoagulants font toujours courir un risque d'hémorragies potentiellement graves au même titre que les AVK, que leur élimination majoritairement rénale pour certains expose à des surdosages chez les patients les plus fragiles et qu'aucun antidote spécifique n'est disponible à ce jour.

À qui prescrire une anticoagulation efficace ?

Les dernières recommandations européennes (2012) ont été une mise à jour de celles de 2010, permettant d'intégrer notamment les NACO [5]. Elles stipulent qu'une anticoagulation efficace est indiquée chez tous les patients en FA en prévention du risque thrombo-embolique, sauf chez les patients à bas risque (FA isolée et âge < 65 ans) ou ayant une contre-

indication (classe de recommandation I – niveau de preuve A). Chez les patients avec un score CHADS₂ à 0, aucune anticoagulation n'est recommandée (I-B).

Le choix de l'anticoagulant doit être guidé par la balance bénéfice/risque et le bénéfice clinique net de chaque patient (I-A). Le risque thrombo-embolique doit être évalué par le score CHA₂DS₂-VASc (**tableau I**) (I-A) ainsi que le risque hémor-

Élément	Score
Insuffisance cardiaque/ dysfonction VG	1
Hypertension	1
Âge ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire IDM, atteinte vasc. périph. ou plaque de l'aorte	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

TABLEAU I : Score CHA₂DS₂-VASc.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

TABLEAU II : Score HAS-BLED.

ragique (I-A) pour lequel le score HAS-BLED (**tableau II**) peut être utilisé (IIa-A).

AVK ou NACOs ?

Le choix entre AVK et NACOs ne s'envisage, actuellement, que dans la FA non valvulaire.

L'étude de phase 2 RE-ALIGN a randomisé en 2:1 dabigatran vs AVK des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire mécanique aortique ou mitral. Cette étude de validation de dose a été prématurément stoppée sur les recommandations du DSMB du fait d'un excès d'événements thrombotiques (9 AVC vs 0 et 3 infarctus vs 0) et hémorragiques (multiplié par 2) dans le groupe dabigatran vs AVK. Une inefficacité du dabigatran à prévenir l'activation de la coagulation sur les surfaces artificielles, du fait de son mode d'inhibition exclusif du facteur II, pourrait être une des explications de ces effets délétères. Si aucune étude n'a été entreprise avec les anti-Xa oraux, on sait déjà que le fondaparinux (anti-Xa IV) est associé à plus de thromboses de cathéter dans le SCA comparativement au traitement de référence (étude OASIS V).

Les recommandations européennes de 2012 mettent en avant l'utilisation des **NACOs, en première intention** [5] :
– lorsqu'il est impossible de maintenir un INR cible entre 2 et 3 chez un patient en FA sous AVK (I-B);

– lorsqu'une anticoagulation est indiquée pour une FA non valvulaire, un traitement par NACO doit être considéré plutôt qu'un AVK, compte tenu de leur bénéfice clinique net (IIa-A).

Récemment, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis différent, en présentant la **prescription des NACOs comme une alternative aux AVK et en plaçant les AVK comme l'anticoagulant de référence** [7]. Les arguments avancés sont l'absence de mesure biologique en routine reflétant le degré d'anticoagulation, la demi-vie courte (qui nécessite une bonne compliance) et l'absence d'antidote. Les NACOs peuvent être prescrits à la place des AVK [7] en cas :
– d'**INR difficilement** équilibrable malgré une bonne observance;
– de **contre-indication**, de mauvaise tolérance;
– de **refus**, par le patient, **des contraintes liées à la surveillance de l'INR**.

Les **AVK avec demi-vie longue** gardent des indications préférentielles en cas de FA [7]:
– avec **valvulopathie rhumatismale**;
– avec **prothèse valvulaire, mécanique** en particulier;
– en cas d'insuffisance rénale avec **DFG < 30 mL/min/1,73 m²**;
– en cas de **fréquent oubli** du traitement;
– lorsque les patients sont **déjà traités par AVK, avec des INR stables entre 2 et 3**, et que les contraintes liées au traitement ne les dérangent pas.

Propriétés des NACOs

1. Posologie et précautions d'emploi [1-3, 7]

>>> Dabigatran

La dose de 150 mg × 2/j est recommandée. Celle de 110 mg × 2/J est préférée :
– chez les sujets âgés ≥ 80 ans;
– en cas d'interaction médicamenteuse (vérapamil);

– en cas de haut risque hémorragique (HAS BLED ≥ 3);
– en cas d'IRC modérée (DFG 30-49 mL/min).

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

>>> Rivaroxaban

La dose usuelle de 20 mg est diminuée à 15 mg en cas :
– de haut risque hémorragique (HAS BLED ≥ 3)
– d'IRC modérée DFG 30-49 mL/min

Il n'est pas recommandé en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 15 mL/min et doit être utilisé avec prudence si la ClCr est comprise entre 15 et 29 mL/min. Le rivaroxaban doit être pris avec des aliments pour optimiser sa biodisponibilité. Les patients traités 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.

>>> Apixaban

La dose est de 5 ou 10 mg/j en 2 prises quotidiennes et la plus faible posologie est indiquée en cas :
– d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min);
– ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.

Il n'est pas recommandé si ClCr < 15 mL/min. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

De nombreuses situations sont susceptibles de majorer le risque hémorragique :

– insuffisance rénale chronique : les NACOs sont tous éliminés, à des degrés divers, par le rein (le dabigatran est principalement éliminé par cette voie), une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique ;

– patient âgé > 75-80 ans : le risque hémorragique augmente avec l'âge ;

– faible poids corporel : < 60 kg.

Les NACOs sont à utiliser **avec précaution** dans ces deux dernières situations par manque de données cliniques et

compte tenu de l'impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation :

– associations médicamenteuses (*voir plus loin*) ;

– pathologies ou interventions associées à un risque hémorragique particulier.

2. Contre-indications [1-3]

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.

>>> Dabigatran :

– insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft) ;
– trouble de la coagulation ;
– hémorragie ou lésion à risque hémorragique ;
– traitement concomitant comportant : kétoconazole, ciclosporine, itraconazole et tacrolimus.

>>> Rivaroxaban :

– insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min selon la formule de Cockcroft) ;

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
Dabigatran			
+ Ciclosporine, tacrolimus + Itraconazole, kétoconazole	Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Contre-indication	
+ Anticonvulsifiants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	Association déconseillée	
+ Dronédarone	Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée	
+ Amiodarone, quinidine, vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.
Rivaroxaban			
+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée	
+ Anticonvulsifiants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	À prendre en compte	
Apixaban			
+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban, avec majoration du risque de saignement.	Association déconseillée	
+ Anticonvulsifiants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	À prendre en compte	

TABLEAU III : Principales interactions médicamenteuses des NACOs.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

– insuffisance hépatique associée à une coagulopathie, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child-Pugh classe B ou C;

– traitement concomitant comportant les antifongiques azolés systémiques (p. ex. : kétoconazole, voriconazole, itraconazole et posaconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. : ritonavir).

>>> Apixaban :

– saignement évolutif cliniquement significatif;

– atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Ils sont tous contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à un des composants du médicament.

3. Surveillance biologique [7]

L'HAS recommande une évaluation avant la mise en route du traitement (fonction rénale, hépatique et dosage de l'hémoglobine) et une surveillance régulière selon le schéma suivant :

● **Chaque année au moins, et plus si besoin en cas d'événement intercurrent :** évaluation de la fonction rénale et hépatique et dosage de l'hémoglobine.

● **La fonction rénale doit être évaluée :**

– tous les 3 mois, en cas de clairance de la créatinine < 30 mL/min

– tous les 6 mois, en cas d'âge > 75 ans, de poids < 60 kg, ou de clairance de la créatinine initiale comprise entre 30 et 60 mL/min,

4. Interactions médicamenteuses [7, 8]

L'association de certains médicaments à un NACO peut augmenter le taux plas-

matique et donc majorer le risque d'accident hémorragique, ou inversement le diminuer et donc accroître le risque thrombo-embolique. En pratique, l'association avec un inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (antimycosiques azolés [kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole], antiprotéase [ritonavir]) n'est pas recommandée, voire contre-indiquée.

L'association à un autre anticoagulant est contre-indiquée et l'association aux antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) doit se faire avec précaution, compte tenu de la majoration du risque de saignement.

Les principales interactions médicamenteuses des NACO sont résumées dans le **tableau III**.

Conclusion

Les nouveaux anticoagulants représentent une avancée importante dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire, en se rapprochant de l'anticoagulant idéal. Leur facilité d'emploi et l'absence de surveillance biologique représentent certes un confort, mais le prescripteur doit redoubler de vigilance afin d'éviter les complications hémorragiques. Dans ce contexte, l'absence d'antidote et de biologie reflétant le degré d'anticoagulation nuisent à une prise en charge optimale. Une bonne connaissance des contre-indications, des précautions d'emplois et des interactions médicamenteuses est donc primordiale.

Actuellement, en l'absence du recul nécessaire, il n'y a pas lieu de remplacer un AVK prescrit de longue date, efficace et bien toléré, par un autre anticoagulant oral. Cependant, l'utilisation des NACO doit être considérée, compte tenu du bénéfice clinique net démontré en comparaison aux AVK et

plus particulièrement dans les situations suivantes :

– chez les patients sous AVK, avec un INR labile malgré une observance correcte ;

– chez les patients présentant une mauvaise tolérance aux AVK ;

– chez les patients n'acceptant pas les contraintes liés à la surveillance de l'INR.

Sans aucun doute, la part des NACO va aller en grandissant avec l'arrivée de nouvelles données, de nouvelles molécules et d'antidotes spécifiques. L'enjeu des années à venir sera de comparer le bénéfice clinique net de chacun de ces nouveaux traitements.

Bibliographie

1. CONNOLLY SJ *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-1151.
2. PATEL MR *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365: 883-891.
3. CONNOLLY SJ *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;364:806-817.
4. BIRMAN-DEYCH E *et al.* Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1070-1074.
5. CANN AJ *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*;33:2719-2747.
6. EIKELBOOM JW *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013;369:1206-1214.
7. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire, Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto). 2013.
8. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : État des lieux et surveillance.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Comment effectuer un relais avec les NACOs ? Quelle attitude en cas de geste chirurgical ?

Les NACOs sont l'alternative aux AVK ; ils viennent en deuxième intention. Selon une cohorte canadienne, 31,8 % des prescriptions d'AVK ne sont plus suivies à 1 an, 43,8 % à 2 ans et 61,3 % à 5 ans.

La fonction rénale reste le critère déterminant le choix de la posologie des NACOs, mais aussi la gestion des relais. L'arrêt du traitement anticoagulant pour réaliser une intervention chirurgicale survient chez environ 10 % des patients chaque année ; il faut alors déterminer le risque hémorragique de la procédure pour décider quand arrêter le NACO et comment le réintroduire. Une autre crainte est de devoir gérer un saignement actif post-procédure, cas de figure redouté du fait de l'absence d'antidote (il faudra attendre 1 à 2 ans pour leur mise sur le marché).



→ **X. WAINTRAUB¹,
G. VEDRENNE²**

¹ Unité de Rythmologie,
Département de Cardiologie
médicale, GH Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

² Centre hospitalier
de Marne-la-Vallée,
SERRIS.

La démographie de la population française laisse prévoir une augmentation des patients atteints de fibrillation atriale. On estime actuellement à 1,1 million le nombre de patients traités par anticoagulants oraux, cette population devrait doubler dans les 10 années à venir.

L'apparition des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) vient bouleverser la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire. Ces molécules présentent une fenêtre thérapeutique plus large que leurs prédécesseurs : les antivitamines K (AVK). La nouveauté et l'apparente facilité de prescription créent un engouement pour cette nouvelle classe thérapeutique. Il est donc nécessaire d'encadrer et de rappeler les bonnes règles d'utilisation et de prescription.

La Haute Autorité de Santé, en juillet 2013, a précisé les indications des NACOs :

– chez les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone

cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;

– ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

La prescription des NACOs s'accompagne d'un certain nombre de précautions, elle nécessite un bilan biologique au préalable, avec l'évaluation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft.

Comment initier le traitement ?

Avant l'introduction du traitement, il est indispensable de rappeler au patient son importance ainsi que les risques liés à l'interruption du NACO et aux interactions médicamenteuses. Il est également important de préciser aux patients précédemment sous AVK que les tests

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

d'hémostase TP et INR sont caduques sous NACO.

Des cartes sont mises à disposition par les laboratoires pharmaceutiques, à remettre aux patients à l'instar des AVK ; un modèle est disponible sur le site de la Société européenne de rythmologie EHRA téléchargeable en français (<http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/French-EHRA-NOAC-card-A7.pdf>).

La mise en route du traitement nécessite un bilan biologique comprenant : ionogramme sanguin avec urée et créatinine plasmatique, calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft, numération formule sanguine-plaquette, hémostase (TP, TCA) et bilan hépatique. La mesure de la clairance est nécessaire au choix de la posologie, mais aussi au cours du suivi pour son adaptation en cas d'événement intercurrent faisant craindre une dégradation de la fonction rénale. C'est aussi l'occasion de dépister un saignement occulte. Les tests d'hémostase, bien que difficiles d'interprétation, peuvent s'avérer utiles dans certaines circonstances particulières, que nous détaillerons. Enfin, un bilan hépatique permet d'éliminer une insuffisance hépatique contre-indiquant l'utilisation des NACO.

Une fois ce bilan réalisé, le choix du NACO et de sa posologie pourra être effectué (**tableau I**).

Comment gérer un relais entre anticoagulants ?

Conformément aux recommandations de l'HAS, le traitement par NACO se conçoit après l'échec ou la non compliance au traitement par AVK. En cas de relais des AVK pour un NACO, il faut prendre en compte le délai d'action de ces molécules qui est de l'ordre de 1 à 4 heures après leur ingestion.

	Nb de prises	Horaire de prise	Posologie	Adaptation de la posologie
Apixaban	2	Matin et soir	5 mg x 2/j 2,5 mg x 2/j	– d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, créatinine > 133 µmol/L
Dabigatran	2	Matin et soir	150 mg x 2/j 110 mg x 2/j	– âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé – ClCr entre 30 et 50 mL/min
Rivaroxaban	1	Au moment du repas	20 mg/j 15 mg/j	– si ClCr entre 15 et 49 mL/min

TABEAU I : Posologie et nombre de prises recommandées des NACO.

Le NACO peut être débuté dès que l'INR est inférieur à 2. En cas d'INR compris entre 2 et 2,5, on peut débuter le jour même le nouveau traitement ou au mieux le lendemain.

En cas de nécessité d'arrêt des NACO pour un traitement par les AVK, il est essentiel de prendre en compte la fonction rénale de manière à évaluer le temps de chevauchement des traitements. La mesure de l'INR est perturbée par les NACO :

- pour le dabigatran, l'AVK est débuté 3 jours avant son arrêt si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min, 2 jours avant si elle est comprise entre 30 et 50 mL/min. Il faut attendre 48 h après la dernière prise de dabigatran pour que l'INR puisse être interprétable ;
- pour le rivaroxaban, la mesure fiable de l'INR est obtenue 24 h après la prise de la dernière dose de rivaroxaban. On peut donc prescrire conjointement les AVK et le rivaroxaban jusqu'à l'obtention d'un INR supérieur à 2, l'INR étant dosé avant la prise du rivaroxaban ;
- il n'y pas de recommandation spécifique pour la durée de chevauchement apixaban-AVK.

Étant donné la complexité d'interprétation de l'INR, l'alternative à ces protocoles, comme il est proposé pour l'apixaban, consiste à arrêter le NACO et introduire l'AVK et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) lors de la prochaine prise. On se retrouve ainsi

dans le schéma plus usuel de relais HBPM-AVK.

Que faire en cas de chirurgie programmée ou urgente ?

1. Chirurgie programmée

Le premier temps consiste à évaluer le risque hémorragique de la chirurgie : sans risque, faible risque, haut risque.

>>> En cas d'absence de risque important : chirurgie ophtalmologique (cataracte, glaucome), chirurgie dentaire (extraction, parodontale, abcès, implant), endoscopie sans exérèse, chirurgie cutanée superficielle, l'intervention doit être programmée à distance de la prise pour éviter le pic plasmatique, soit à 12 h pour les NACO en deux prises (apixaban, dabigatran) et 24 h pour les monoprises (rivaroxaban).

>>> En cas de risque hémorragique faible : endoscopie avec biopsies, biopsies prostatiques ou vésicales, exploration électrophysiologique avec procédure d'ablation, angiographie, coronarographie, pose de prothèse cardiaque active (stimulateur, défibrillateur), on peut proposer dans ce contexte de suspendre les traitements 2 à 3 demi-vies avant l'intervention. Là encore, la demi-vie étant fonction de la clairance de la créatinine, sa mesure est essentielle.

En conséquence :

- sous dabigatran : arrêt 2 jours avant si clairance de la créatinine (CCr) > 50 mL/min, 3 jours si CCr < 50 mL/min ;
- sous rivaroxaban : arrêt 1 jour avant si CCr > 50 mL/min ; il n'y a pas de réel consensus si la CCr < 50 mL/min, on peut proposer entre 1 et 2 jours ;
- sous apixaban : arrêt 1 jour avant si CCr > 50 mL/min ; il n'y a pas de réel consensus si la CCr < 30 mL/min, on peut proposer entre 1 et 2 jours.

La reprise du NACO est autorisée à 24 h de la chirurgie.

>>> En cas de risque hémorragique élevé : ablation d'arythmie dans les cavités gauches, anesthésie médullaire, chirurgie thoracique, chirurgie abdominale, chirurgie orthopédique lourde, résection transurétérale de prostate, biopsie rénale, biopsie hépatique, il est recommandé d'arrêter le produit 4 à 5 demi-vies au préalable.

En conséquence :

- sous dabigatran : arrêt 3 jours avant si clairance de la créatinine (CCr) > 50 mL/min ; 4 à 5 jours si CCr < 50 mL/min ;
- sous rivaroxaban : arrêt 3 jours avant si CCr > 50 mL/min ; il n'y a pas de réel consensus si la CCr < 50 mL/min, on peut proposer entre 3 et 4 jours ;
- sous apixaban : arrêt 3 jours avant si CCr > 50 mL/min ; il n'y a pas de réel consensus si la CCr < 30 mL/min, on peut proposer entre 3 et 4 jours.

La reprise du NACO est autorisée à 48-72 h de la chirurgie, avec relais post-opératoire par HBPM.

Une autre approche est celle proposée par le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), qui propose en cas de chirurgie à risque hémorragique élevé un arrêt 5 jours avant l'intervention avec un relais par HBPM. Cette attitude repose sur la nécessité d'attendre l'élimination complète du NACO, étant donné l'absence d'antidote.

Chirurgie urgente

Dans ce contexte, l'obstacle majeur est de quantifier le degré d'anticoagulation du patient ; les tests usuels peuvent être utilisés de manière à évaluer la concentration circulante. C'est cette approche qui est préconisée par le GIHP, en mesurant le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). Il existe des tests quantitatifs propres à chaque NACO, mais ils ne sont pas diffusés dans tous les centres et leur usage est l'apanage de quelques laboratoires d'hémostases spécialisés.

>>> En cas de prise de dabigatran

Le GIHP recommande d'autoriser une intervention si le seuil de concentration de dabigatran est inférieur à 30 ng/mL. En se basant sur ces tests d'hémostases simples, il est conseillé :

- si le ratio du TCA est $\leq 1,2$ et le ratio du TP $\leq 1,2$, d'autoriser l'intervention ;
- si le ratio du TCA est compris entre 1,5 et 1,2 ou le TP > 1,2, de contrôler les dosages 12 h après si l'on peut attendre ;
- si le ratio du TCA est > 1,5, d'attendre 12 à 24 h pour contrôler les valeurs si l'on peut attendre.

On peut souligner, indépendamment de cet avis d'expert, qu'un temps de thrombine normal permet d'éliminer la présence de dabigatran.

>>> En cas de prise de rivaroxaban

Là encore, le taux de concentration résiduelle de la molécule doit être inférieur à 30 ng/mL pour autoriser de façon sécuritaire une intervention. Il est conseillé :

- si le ratio du TCA est $\leq 1,2$ et le ratio du TP $\leq 1,2$, d'autoriser l'intervention ;
- si le ratio du TCA entre 1,5 et 1,2 ou le TP > 1,2, de contrôler les dosages dans 12 h si l'on peut attendre ;
- si le ratio du TCA > 1,5, d'attendre 12-24 h pour contrôler les valeurs si l'on peut attendre.

Conclusion

La mise sur le marché des NACO nous confronte à leur gestion au quotidien. Le risque hémorragique lors de procédures chirurgicales conduit à effectuer des relais, la gestion périopératoire est rendue difficile par l'absence d'antidote et les particularités pharmacologiques propres à chaque molécule.

Il est donc nécessaire de prendre en considération la demi-vie du NACO, la fonction rénale et le risque hémorragique pour déterminer au mieux la fenêtre d'anticoagulant.

Bibliographie

1. GOMES T. Persistence With Therapy Among Patients Treated With Warfarin for Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2012;172:1687-1689.
2. SPYROPOULOS AC *et al.* How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*, 2012;120:2954-2962.
3. SIEGAL D *et al.* Periprocedural Bridging Anticoagulation. *Circulation*, 2012;126:1630-1639.
4. HEIDBUCHEL H *et al.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013;15:625-651.
5. HEALEY JS *et al.* Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation*, 2012;126:343-348.
6. PERNOD G *et al.* Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:382-393.
7. SIÉ P *et al.* Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:669-676.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

Complications hémorragiques : conduite à tenir

Les nouveaux anticoagulants (NACOs) ou anticoagulants directs, anti-IIa ou anti-Xa, remplacent progressivement les antivitamines K (AVK) dans une grande partie de leurs indications actuelles. Leur succès est en partie lié à leur meilleur profil de tolérance que les AVK.

Néanmoins, les complications hémorragiques majeures spontanées ne disparaissent pas car elles sont au mieux réduites de moitié. La prise en charge chirurgicale en urgence et des hémorragies graves chez des patients traités par NACOs nécessitent des mesures spécifiques et doivent être parfaitement codifiées.

Nous les rappelons ici en sachant qu'il s'agit au mieux d'un consensus d'experts et que des données prospectives sont indispensables.



→ J.P. COLLET

Institut de Cardiologie – INSERM U 937
Groupe ACTION,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
PARIS.

Les NACOs, anti-IIa ou anti-Xa, remplacent progressivement les antivitamines K (AVK) dans une grande partie de leurs indications actuelles. *Versus* warfarine dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, ils ont démontré un profil de tolérance souvent meilleur et une efficacité égale ou supérieure avec pour l'un d'entre eux une réduction de la mortalité (apixaban). De façon inattendue, tous réduisent le risque d'hémorragie intracérébrale de moitié. Dans la prévention au long cours de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), les auteurs ont fait le même constat sur le profil de tolérance systématiquement meilleur avec une efficacité non inférieure.

Pour autant, les complications hémorragiques majeures spontanées ne disparaissent pas car elles sont au mieux réduites de moitié. Leur prise en charge, tout comme celles des complications hémorragiques induites par un geste invasif, est un enjeu pour plusieurs raisons :

- le manque de recul et de données dans la vraie vie ;
- l'absence de recommandations claires ;
- leur fréquence potentiellement plus importante dans la vraie vie en raison du mésusage des NACOs liée à l'absence de formation suffisante des prescripteurs et des patients.

Cet article fait une mise au point sur la prise en charge des complications hémorragiques majeures sous NACO.

Complications hémorragiques et AVK

La prescription d'anticoagulants est la première cause d'hospitalisation en urgence pour effets secondaires iatrogènes (**fig. 1**) [1]. Ces complications hémorragiques concernent avant tout des sujets de plus de 80 ans, polymédiqués et en surdosage non intentionnel. Leur dépistage et leur prise en charge sont bien codifiés [2]. Un guide de bon usage des AVK est régulièrement remis à jour et facile d'accès par les prescripteurs qui ont tous reçu une formation durant leurs études [3].

Aujourd'hui, plus de 1 % de la population française est traitée par AVK et 13 % des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié sont évitables [4]. Les campagnes d'éducation des patients et de la population, la disposition d'antidotes dont l'utilisation est bien codifiée, la possibilité de mesurer l'effet du traitement et l'utilisation prédominante de la fuindione (Previscan, 20 mg) ont permis de faire reculer ces complications hémorragiques d'environ 1/4 lors de la dernière décennie [5].

Avec l'arrivée des NACOs, se pose la question suivante : va-t-on perdre le bénéfice sur la réduction des complications hémorragiques rapportée dans les études randomisées en raison de l'absence d'antidote, de possibilité de titration et de l'absence d'éducation suffisante des praticiens prescripteurs ?

Ce qu'il convient de savoir en pratique

Le traitement par NACO, à doses curatives, est associé à un risque hémorragique majeur. Les études dans la FA montrent que c'est surtout le risque d'hémorragie intracérébrale qui est réduit de moitié et de façon constante. La réduction du risque hémorragique majeur est hétérogène et rapporté avant tout avec la faible dose de dabigatran/edoxaban et avec l'apixaban [6]. Il faut traiter en moyenne 120 et 100 patients pendant 1 an pour éviter une hémorragie majeure et une hémorragie intracérébrale, respectivement.

Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote spécifique et validé. Des antagonistes spécifiques existent mais ils sont en cours d'évaluation (phases 1 et 2) et ne seront pas disponibles avant 2 ans. En particulier, les études de phase 2 avec l'andexanet sont terminées et elles démontrent que, quelques minutes après l'injection intraveineuse du bolus, l'effet

de l'apixaban est neutralisé. *A priori*, cet antagoniste serait également efficace sur le rivaroxaban.

Les rapports bénéfices/risques du concentré de complexe prothrombinique (CCP) (Kanokad, Octaplex, Confidex), du CCP activé (FEIBA) et du facteur VIIa humain recombinant (Novoseven) sont mal connus et leur utilisation reste hors AMM. Il faut savoir que ces médicaments ne modifient pas l'élimination du NACO et ne corrigent qu'incomplètement les modifications de l'hémostase induite par le NACO, de telle sorte qu'il est difficile de les titrer, à l'inverse ce que l'on connaît avec les AVK.

Les tests d'hémostase simples permettant de mesurer en urgence la concentration plasmatique des nouveaux anticoagulants oraux (dosage pondéral) existent mais sont mal adaptés à l'urgence car non accessibles partout. Il existe également des tests accessibles mesurant l'activité anti-Xa (Biophen-DiXal, STA Liquid anti-Xa) qui permet d'évaluer la concentration

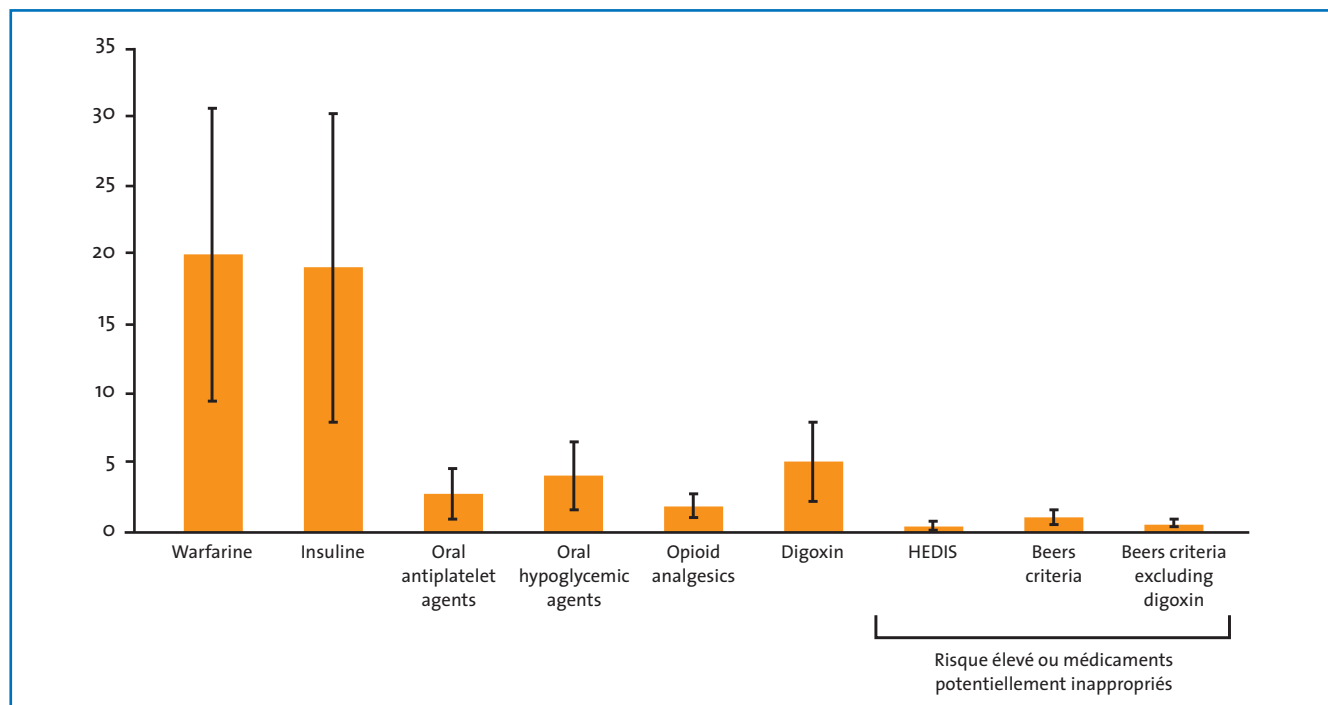


FIG. 1 : Hospitalisation pour effet indésirable des traitements [1].

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

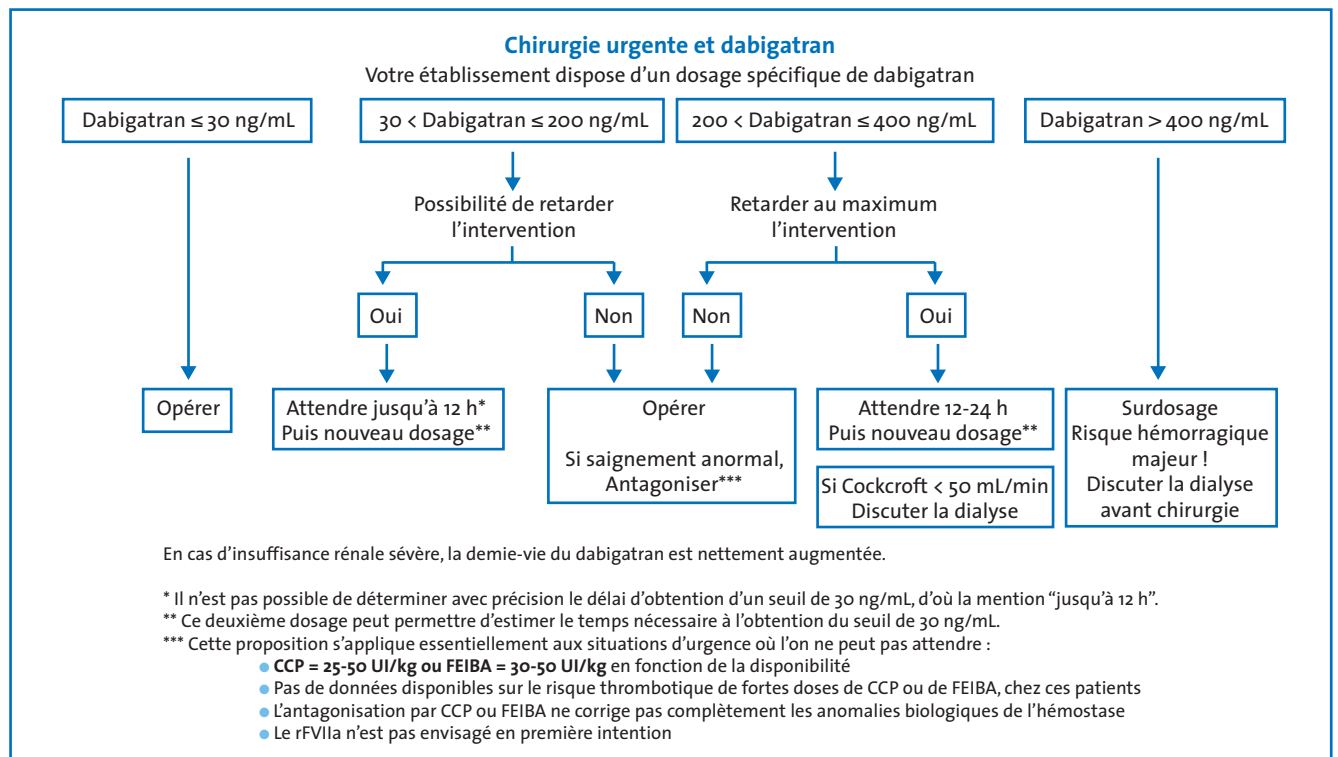


FIG. 2 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination de concentration plasmatique.

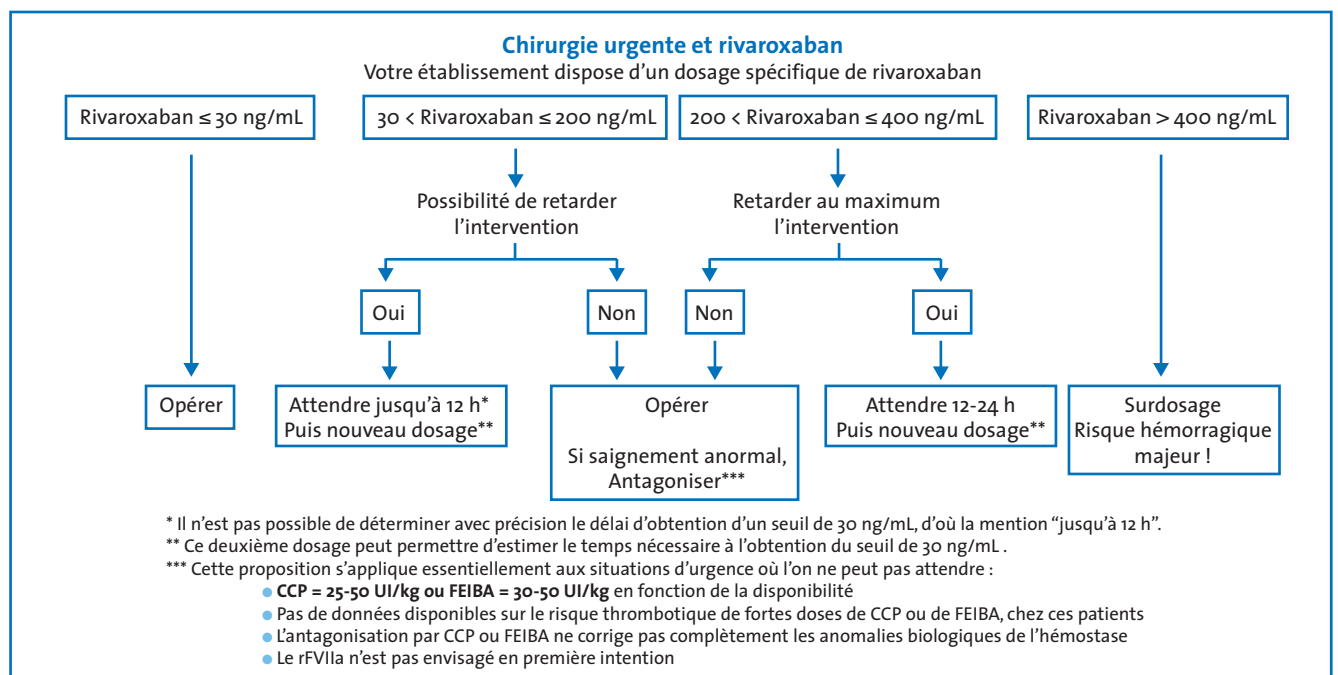
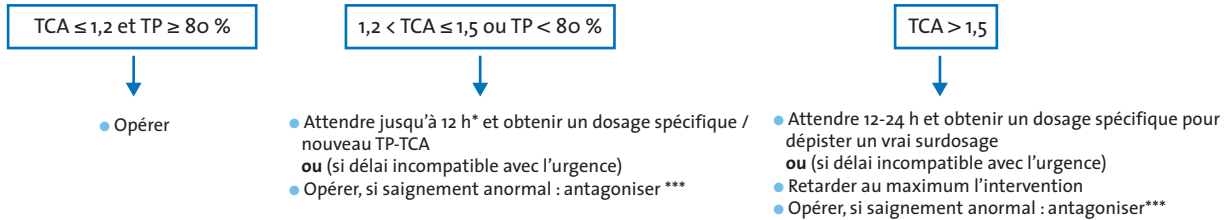


FIG. 3 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination de concentration plasmatique.

Chirurgie urgente et rivaroxaban

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques.



*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1,2 et TP ≥ 70-80 %, d'où la mention "jusqu'à 12 h"

**Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa est une option en dernier recours

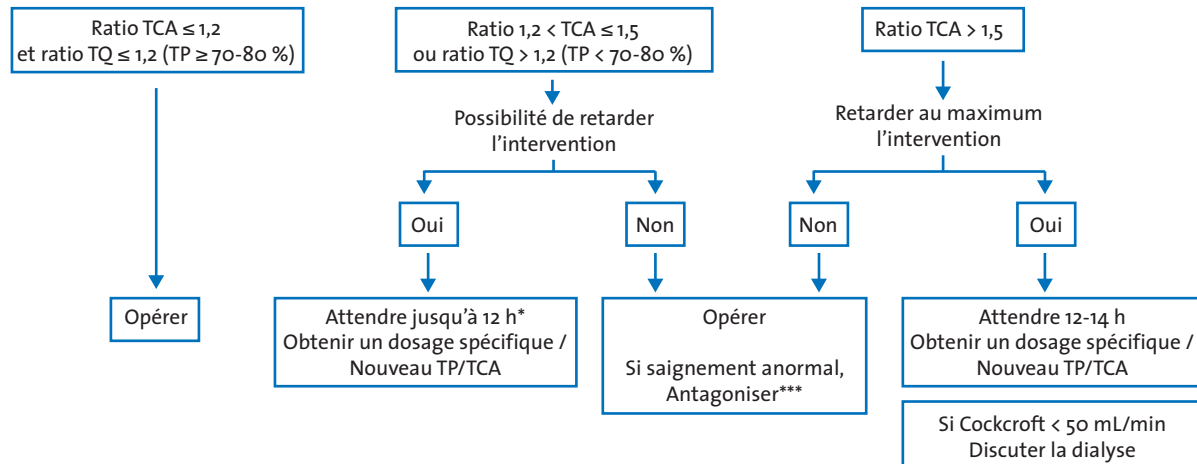
Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse de l'activité anti-Xa, si disponible, qui si elle est normale, permet d'envisager une concentration de rivaroxaban < 30 ng/mL.

Fig. 4 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par rivaroxaban selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination du TP/TCA.

Chirurgie urgente et dabigatran

Votre établissement ne dispose pas de dosage spécifique de rivaroxaban

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique.
Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complication hémorragiques



Le TQ dénomme le temps de Quick, duquel est dérivé le TP.

* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1,2 et ratio TQ ≤ 1,2 (TP 70-80 %), d'où la mention "jusqu'à 12 heures".

** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :

- CCP = 25-50 UI/kg ou FEIBA = 30-50 UI/kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
- L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
- Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse du temps de thrombine (TT), si disponible, qui s'il est normal, permet d'exclure la présence de dabigatran.

Fig. 5 : Prise en charge d'une chirurgie en urgence chez un patient traité par dabigatran selon un schéma "curatif", sur la base de la détermination du TP/TCA.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

plasmatique de rivaroxaban (et probablement d'apixaban) et des tests évaluant le risque hémorragique sous dabigatran (Hémoclot, Biophen DTI, ECA-T).

Les tests d'hémostase usuels (TP, TCA) sont peu sensibles à l'effet des NACO. Un résultat normal de TP et TCA indique que le NACO est à un taux résiduel faible proche du seuil de sécurité de 30 ng/mL,

admis comme compatible avec une prise en charge chirurgicale sans majoration du risque hémorragique, notamment en urgence. Le TP et le TCA peuvent également servir à estimer le délai nécessaire pour atteindre le seuil de sécurité, mais cette estimation est moins précise que celle fondée sur les concentrations :

– le TCA est allongé sous dabigatran et mal corrélé à sa concentration pondérale

lorsqu'elle est élevée, mais un TCA normal ($< 1,2$) reflète une concentration en dabigatran < 10 ng/mL (valeur prédictive négative élevée) ;

– le temps de Quick est allongé de façon proportionnelle à la concentration en rivaroxaban. Le TQ reste inférieur à 1,2 jusqu'à des concentrations de 50 ng/mL et est compris entre 1,2 et 1,5 pour des concentrations allant jusqu'à 150 ng/mL. – l'INR n'a aucune place dans la gestion des situations critiques sous NACO, ce mode d'expression étant conçu pour les AVK. Le rapport M/T des temps de Quick doit lui être préféré.

Enfin et dernière chose, nous avons rappelé la classification pratique des hémorragies selon le GEHT/HAS et celle associée au risque hémorragique des gestes invasifs (**tableaux I et II**).

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc.
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- Nécessité de transfusion de culots globulaires.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple hémorragie intracrânienne et intraspinal, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose.

TABEAU I : Définition des hémorragies graves ou potentiellement graves sous antivitamines K (AVK) [7].

Intervention ne nécessitant pas l'interruption

- Intervention dentaire :
 - extraction de 1 à 3 dents,
 - chirurgie parodontale,
 - incision d'abcès,
 - chirurgie d'implants ;
- Ophtalmologie : chirurgie de cataracte et de glaucome ;
- Endoscopie sans chirurgie ;
- Chirurgie superficielle.

Intervention avec risque hémorragique faible :

- Endoscopie avec biopsie ;
- Biopsie vésicale ou prostatique ;
- Exploration électrophysiologique ou cathéter de radiofréquence pour ablation de tachycardie supraventriculaire ;
- Angiographie ;
- Implantation de pacemaker ou de défibrillateur (sauf anatomie complexe comme les cardiopathies congénitales).

Intervention à risque hémorragique élevé

- Ablation complexe (isolation des veines pulmonaires, ablation de tachycardie ventriculaire) ;
- Anesthésie épi- ou péridurale ;
- Chirurgie abdominale ;
- Chirurgie thoracique ou abdominale ;
- Biopsie hépatique ;
- Chirurgie orthopédique majeure ;
- Résection transurétrale de prostate ;
- Biopsie rénale.

TABEAU II : Classification du risque hémorragique lié aux gestes invasifs selon l'EHRA [8].

En cas de chirurgie urgente

Sous dabigatran, après avoir évalué le risque hémorragique de la chirurgie et la possibilité d'un report de celle-ci sans perte de chance pour le patient, le taux du médicament est demandé. Il est proposé d'opérer sans délai les patients chez lesquels la concentration de dabigatran à l'admission est inférieure ou égale à 30 ng/mL (**fig. 2**) [9] :

– si la concentration est comprise entre 30 et 200 ng/mL, on retarde l'intervention de 12 heures si l'état du patient le permet et on dose à nouveau 12 heures après ;

– si la concentration est comprise entre 200 et 400 ng/mL et en l'absence d'insuffisance rénale, on retarde de 24 heures et on répète le dosage ;

– si la concentration est supérieure à 200 ng/mL et la clairance estimée selon Cockcroft-Gault $[ClCr] < 50$ mL/min, envisager la dialyse avant chirurgie ou attendre au moins 48 heures ;

– des concentrations supérieures à 400 ng/mL correspondent à un surdosage. L'hémodialyse doit être systématiquement discutée en sachant que la durée de la dialyse permettant

d'atteindre le seuil de 30 ng/mL est longue en cas de surdosage (seulement 35 % du dabigatran est fixé à l'albumine).

Sous rivaroxaban (**fig. 3**), les données de pharmacocinétique en prise monoquotidienne sont disponibles à 24 heures. Dès lors, une approche identique à celle du dabigatran est proposée en sachant que la dialyse n'est pas envisageable avec ce médicament.

Une proposition dégradée est proposée pour les deux médicaments en cas d'indisponibilité des dosages (**fig. 4 et 5**). Il faut savoir que les tests usuels ne permettent pas de déterminer de façon absolue la valeur seuil de sécurité hémostatique des NACOs, ce qui serait souhaitable pour les chirurgies à très haut risque hémorragique (neurochirurgie).

Les tests peuvent être allongés pour d'autres raisons que la présence du médicament, ce qui expose au report inutile de l'intervention. Enfin, l'administration de certains médicaments procoagulants peut raccourcir ces temps (facteur VIIa recombinant et temps de Quick) sans garantir un effet hémostatique *in vivo*.

En cas de chirurgie urgente ne pouvant être différée avec seuil hémostatique non atteint

Dans cette situation, il est proposé d'opérer sans administration préventive de médicaments procoagulants, et d'avoir recours à ceux-ci (CPP 25 à 50 U/kg ou FEIBA 30 à 50 U/kg ; éventuellement renouvelable une fois en cas d'échec) en cas de saignement anormal per- ou postopératoire. Il est conseillé, en première ligne, de privilégier la dose la plus faible proposée [9].

En cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, hémorragie cérébrale

La définition des hémorragies graves selon le GEHT/HAS de 2008 met à un même niveau les hémorragies intracérébrales et les hématomes musculaires profonds (**tableau 1**) [7]. Cela tient, d'une part, à la demi-vie longue des AVK et, d'autre part, à l'existence d'un antidote spécifique bien maîtrisé (CCP). Le contexte présent est différent car les NACOs ont une demi-vie courte avec une

grande variabilité interindividuelle et les possibilités de réversion disponibles sont mal codifiées, en particulier les profils d'efficacité/tolérance des médicaments procoagulants non spécifiques.

Dès lors, le GIHP a proposé de distinguer deux situations d'hémorragies graves

>>> **Les hémorragies intracérébrales** ou concernant un organe critique (oculaire par exemple) justifient une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des NACOs, par soit du FEIBA 30 à 50 U/kg soit du CCP 50 U/kg, éventuellement renouvelé 1 fois à 8 heures d'intervalle (**fig. 6 et 7**). Le suivi de la concentration du médicament sera utile pour la décision opératoire complémentaire, selon les modalités présentées plus haut.

>>> **Pour les autres hémorragies graves** répondant à la définition de l'HAS, trois situations sont à considérer :

– si la concentration du médicament est inférieure ou égale à 30 ng/mL, l'hémorragie en cause ne peut être imputée au seul médicament. Cette situation

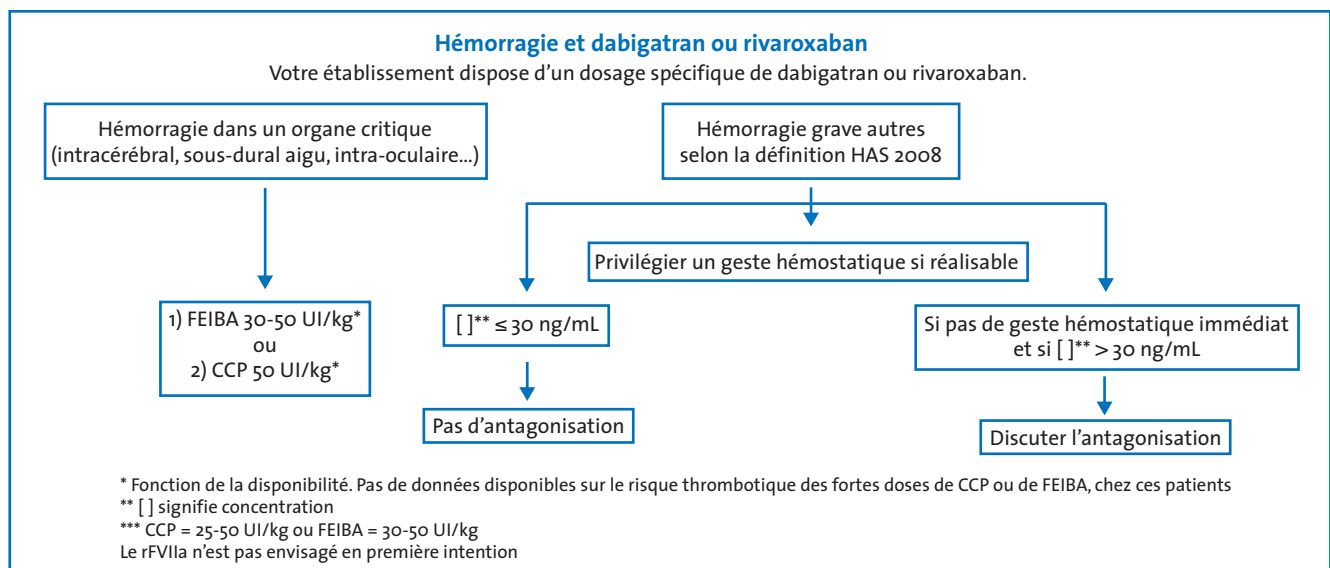


FIG. 6 : Prise en charge d'une hémorragie grave sous dabigatran ou rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination de la concentration pondérale.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

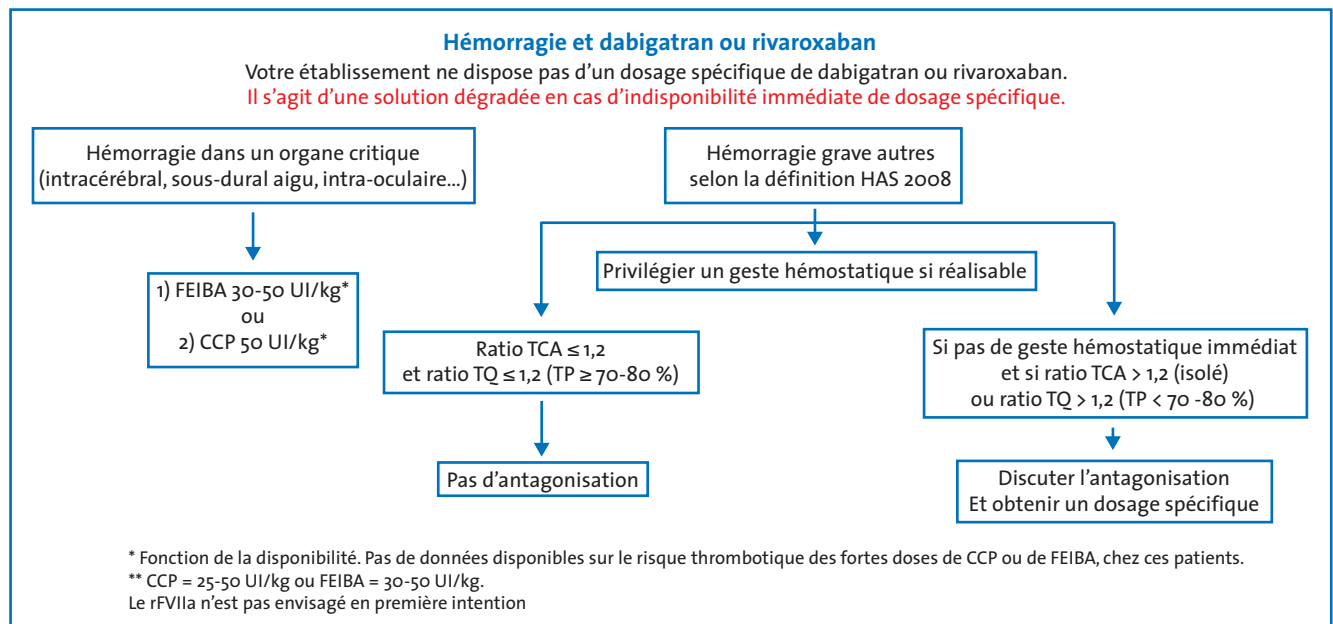


FIG. 7 : Prise en charge d'une hémorragie grave sous dabigatran ou rivaroxaban utilisés à doses curatives sur la base de la détermination du TP et du TCA.

ne nécessite pas l'administration d'un agent hémostatique (CPP ou FEIBA1) ;
 – si un geste hémostatique est praticable d'emblée (endoscopique, intravasculaire), celui-ci doit être privilégié quel que soit le taux du médicament ;
 – si la concentration du médicament est supérieure à 30 ng/mL et qu'aucun geste hémostatique n'est adapté, il est proposé de tenter d'inhiber l'effet anticoagulant (CPP 25 à 50 U/kg ou FEIBA 30 à 50 U/kg ; éventuellement renouvelable une fois), d'optimiser la réanimation et, dans le cas du dabigatran, d'envisager une épuration par hémodialyse guidée par la mesure des concentrations du médicament.

Si le dosage de la concentration plasmatique de NACO n'est pas possible, le raisonnement et les mesures correctrices peuvent s'appuyer sur le TCA et le TP, mais avec un niveau élevé d'incertitude.

Conclusions

La prise en charge chirurgicale en urgence et des hémorragies graves chez des patients traités par NACO nécessite des

mesures spécifiques et doit être parfaitement codifiée. Malheureusement, les données disponibles en 2014 sont très faibles et une évaluation prospective est nécessaire afin de conforter rapidement ces propositions. Une carte de traitement par NACO est maintenant éditée par la SFC et constitue un premier pas pour l'éducation de la prise en charge de ces complications.

Bibliographie

1. BUDNITZ DS, LOVEGROVE MC, SHEHAB N *et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011;365:2002-2012.
2. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier Avril 2008. HAS. http://www.esculape.com/medicament/AVK-surdosage_situations-risque_hemorragiquesHAS.pdf
3. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
4. POUYANNE P, HARAMBURU F, IMBS JL *et al.* Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ*, 2000;320:1036.

5. CRPV. EMIR: Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.
6. NTAIOS G, PAPAVASILEIOU V, DIENER H-C *et al.* Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke J Cereb Circ*, 2012;43:3298-3304.
7. PERNOD G, GODIÉR A, GOZALO C *et al.* French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res*, 2010;126:e167-174.
8. HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M *et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013;34:2094-2106.
9. PERNOD G, ALBALADEJO P, GODIER A *et al.* [Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation*, 2013;32: 91-700.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article ; il est membre du GIHP.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

FA et maladie coronaire: quelle place pour les NACO? Quelles associations antithrombotiques?

La coexistence d'une maladie coronaire (stable ou instable) et d'une fibrillation auriculaire (persistante ou récente) n'est pas rare. Dans le registre GRACE, 14 % des 21 700 patients pris en charge pour un SCA avaient une FA préexistante ou un nouvel épisode de FA et, dans l'étude CHARISMA, 3,5 % des 9 400 patients stables (inclus pour une maladie athérotrombotique avérée) avaient une FA associée. Inversement, 14 à 18 % des patients inclus dans les études RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban) et ARISTOTLE (apixaban) avaient un antécédent d'infarctus.

Cette association a un impact pronostique délétère démontré (la mortalité est multipliée par 3 dans une analyse poolée de plus de 120 000 patients ayant un SCA) et complique considérablement les modalités du traitement antithrombotique. Il faut en effet jongler entre la double antiagrégation plaquettaire (DAPT) et l'anticoagulation efficace. La trithérapie antithrombotique (TAT) est associée à un doublement des complications hémorragiques comparée à la DAPT et doit être limitée dans les indications et le temps.



→ O. BARTHÉLÉMY
Institut de Cardiologie,
CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

La disponibilité récente des NACO ajoute un niveau de complexité dans la stratégie thérapeutique de ces patients. Les avantages attendus sont nombreux (une demi-vie courte, la possibilité de recourir à des posologies diminuées, l'absence de contrôle biologique...) avec quelques limites cependant (absence d'antidote, peu de preuve clinique en association notamment avec les nouveaux antiplaquettaires...). Le traitement antithrombotique de ce type de patient doit tendre vers un subtil équilibre entre le risque thromboembolique (FA), le risque ischémique (maladie coronaire) et le risque hémorragique (antithrombotiques). De nombreux scores permettent une évaluation de chacun de ces risques (CHA2DS2-VASc, GRACE pour le SCA et HAS-BLED, respectivement) et sont des outils d'aide à la prescription pour les praticiens (fig. 1).

Il existe peu de données cliniques solides (études randomisées) pour guider le praticien dans le choix du meilleur traitement antithrombotique dans cette situation clinique particulière, et les recommandations actuelles reposent essentiellement sur des consensus d'experts. Schématiquement, trois situations cliniques peuvent se présenter et conduisent à des prises en charge différentes :

- SCA chez le patient en FA persistante déjà sous anticoagulants au long cours ;
- nouvel épisode de FA dans les suites d'un SCA ;
- nouvel épisode de FA chez le coronarien stable.

Quelle que soit la situation, la prévention des complications hémorragiques impose certaines précautions :

- utiliser de faibles doses d'aspirine (75-100 mg).

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

	Paramètres	Points
C	Insuffisance cardiaque	1
H	HTA	1
A ₂	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S ₂	Stroke (AVC, AIT, embolie périphérique)	2
V	Maladie vasculaire (IDM, AOMI, athérome aortique)	1
A	Âge 65-74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

	Paramètres	Points
H	HTA	1
A	Anomalie de la fonction rénale/hépatique	1/1
S	Stroke (AVC)	1
B	Bleeding (hémorragie)	1
L	INR Labile	1
E	Elderly (âge > 65 ans)	1
D	Drogues/alcool	1/1



ACS Risk Model

At Admission (in-hospital/to 6 months) At Discharge (to 6 months)

Age: Years ☐ Cardiac arrest at admission

HR: bpm ☐ ST-segment deviation

SBP: mmHg ☐ Elevated cardiac enzymes/markers

Creat. mg/dL

CHF: Killip Class

Probability of: Death Death or MI

In-hospital -- --

To 6 months -- --

SI Units Reset Display Score

Calculator | Instructions | GRACE Info | References | Disclaimer

FIG. 1: Scores de risque thromboembolique (CHA₂DS₂VASc) en haut, hémorragique (HAS-BLED) au centre et ischémique du SCA (GRACE) en bas.

– en cas d'angiographie coronaire, utiliser la voie radiale.

– en cas d'angioplastie, préférer les stents nus (BMS).

Patient en FA sous AVK/ NACOs présentant un SCA

1. Procédure coronaire interventionnelle

En cas de nécessité d'une exploration coronaire invasive, il est admis que la procédure peut être effectuée sous AVK sans adjonction d'héparine chez les patients qui sont déjà sous ce traitement au long cours. Ce n'est pas le cas avec les NACOs qui n'ont pas été évalué spécifiquement dans cette situation. Il est donc recommandé d'interrompre et de relayer ces traitements par une anticoagulation IV le temps de la procédure. Pour rappel, une augmentation des thromboses intracathéter a été rapportée dans l'étude OASIS V avec le fondaparinux (anti-Xa IV). Bien entendu, la voie radiale qui s'accompagne d'une quasi-disparition des complications hémorragiques au point de ponction doit être privilégiée. Enfin, dans certains cas, une angioplastie au ballon seul peut s'envisager ou bien un traitement chirurgical préféré en cas d'atteinte multitrunculaire, afin d'éviter le recours à une trithérapie antithrombotique.

2. Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

Pour les patients sous anticoagulants, l'angioplastie primaire est fortement recommandée plutôt que la thrombolyse. Le relais des NACO n'étant pas possible dans cette situation, il est recommandé d'effectuer une injection complémentaire d'anticoagulant IV. Les inhibiteurs des Gp IIb/IIIa doivent être utilisés avec parcimonie, uniquement en *bail out*. Si la thrombolyse est la seule option, aucune héparine ne

doit être administrée, la vérification des paramètres d'hémostase reste difficile dans cette situation, et la décision doit se faire au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice risque.

3. SCA sans élévation du segment ST

Dans la mesure du possible, l'exploration coronaire doit être effectuée 12 heures après la dernière prise de NACO et sous anticoagulant IV.

4. Prévention secondaire

Les scores de risque peuvent aider à évaluer la balance bénéfices/risques des différentes stratégies thérapeutiques. La nécessité du traitement anticoagulant au long cours doit être réévaluée. En l'absence de traitement anticoagulant, la durée recommandée de la DAPT est de 12 mois après un SCA, et de 1 mois ou 6 à 12 mois dans la maladie coronaire stable après stent nu ou stent actif, respectivement. Le recours à une trithérapie antithrombotique majore le risque hémorragique.

Dans l'étude WOEST, le risque hémorragique était multiplié par 2 avec la TAT comparée à une association AVK + clopidogrel (**fig. 2**). La trithérapie antithrombotique doit donc être la plus courte possible et peut être de 1 mois après BMS, 3 mois après DES. Ensuite, une monothérapie par NACO ou AVK peut être envisagée en cas de risque ischémique faible (Il n'existe pas d'étude spécifique avec les NACO mais le bénéfice observé avec les NACO par rapport aux AVK est homogène dans tous les sous-groupes et notamment chez les coronariens). En cas de risque hémorragique élevé, une association anticoagulant à faible dose et un antiplaquettaire peut être privilégiée. Faute de données suffisantes, l'association NACO + nouveaux antiplaquettaire ne peut être recommandée.

Patient développant une FA en post-SCA

La DAPT est recommandée pour une durée de 12 mois après un SCA. En cas de survenue d'une FA dans cette

période, le traitement antithrombotique doit être modifié.

Pour les patients à bas risque athérombotique et haut risque hémorragique, une monothérapie par AVK peut être envisagée dès 1 à 3 mois après BMS, 6 mois après DES. La monothérapie par NACO reste à évaluer. Pour les patients à haut risque athérombotique, l'association anticoagulant + clopidogrel peut être recommandé au vu des résultats de l'étude WOEST. Si le risque thromboembolique est faible, une DAPT suffit.

Il a été établi que de faibles doses de NACO avaient un effet de prévention des récurrences ischémiques (étude ATLAS ACS 2 TIMI 51), mais un effet préventif des complications thromboemboliques n'est pas démontré pour ces posologies. Il faut noter qu'il existe plus d'évidence clinique pour l'utilisation des anti-Xa oraux dans cette indication (l'utilisation du dabigatran étant associée à un surrisque d'infarctus de 33 % dans l'étude RELY, avec cependant un bénéfice clinique net maintenu dans le sous-groupe des patients avec antécédents d'infarctus). En cas d'utilisation du dabigatran, la faible dose (110 mg $\times$ 2) est recommandée associée à une dose faible d'aspirine.

Patient coronarien stable développant une FA

L'instauration du traitement anticoagulant reste conditionnée au score de CHA₂DS₂-VASc dans cette situation. L'association AVK + aspirine n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux AVK seuls, avec un risque hémorragique accru (étude WARIS 2). Une monothérapie par AVK est donc préconisée en cas de FA chez le coronarien stable.

Il n'existe pas d'étude dédiée évaluant les NACO dans ce cas de figure. Cependant, dans les études sur la FA, les 15-20 % de patients avec antécédents

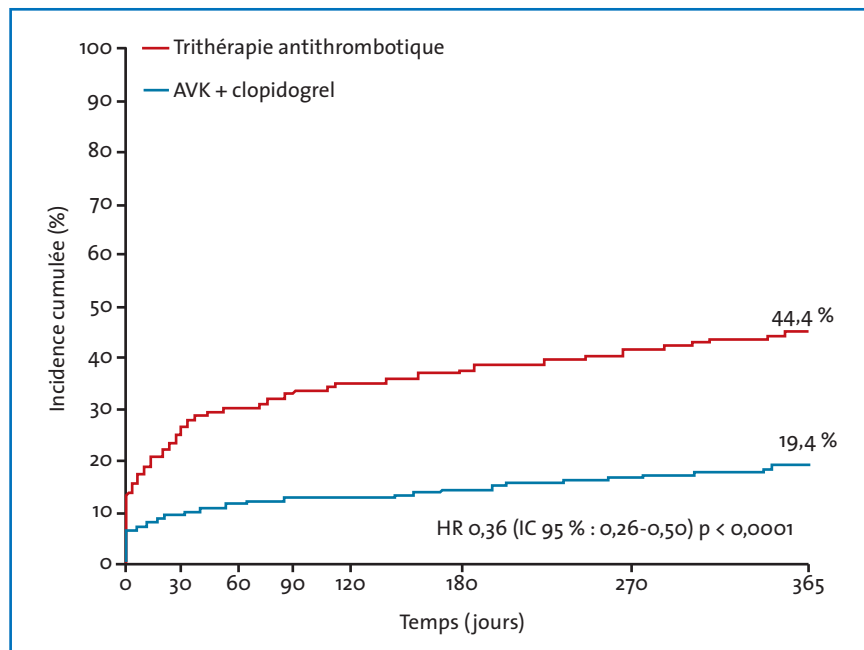


Fig. 2 : Incidence des hémorragies dans l'étude WOEST (Trithérapie antithrombotique vs AVK + clopidogrel).

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

d'infarctus tirent un bénéfice à l'utilisation des NACO vs AVK. Dans le cas particulier du dabigatran, une faible dose d'aspirine (excès de risque d'infarctus) doit être considérée en association au dabigatran 110 mg $\times$ 2.

Conclusion

L'arrivée des NACO bouleverse à nouveau la donne dans cette situation complexe associant FA et maladie coronaire. La nécessaire prévention des risques

ischémique et athérombotique ne doit pas s'accompagner d'une augmentation du risque de complications hémorragiques. De plus en plus prescrit, la place exacte des différents NACO reste encore à définir.

Bibliographie

1. DE CATERINA R *et al*, New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *JACC*, 2012;59:1413-1425.
2. HEIDBUCHEL H *et al*, European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013;15:625-651.
3. HANON O *et al*, Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013;106:303-323.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités Cardiology

Médecin ☐ 1 an : 60 €
☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne ☐ 1 an : 50 €
(joindre un justificatif) ☐ 2 ans : 70 €

Étranger ☐ 1 an : 80 €
(DOM-TOM compris) ☐ 2 ans : 120 €

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS

Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code postal

E-mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

En dehors de la FA, quelles sont les autres indications validées ou à venir ?

L'intérêt des NACOs ne se limite pas à la prévention du risque thrombo-embolique dans la FA non valvulaire. En effet, ces molécules ont été comparées au traitement de référence dans des études avec de larges effectifs et validées dans d'autres indications telles que (*tableau I*) :

- la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP), notamment avant prothèse totale de genou ou de hanche ;
- le traitement curatif et la prévention de la récurrence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ;
- la prévention des complications ischémiques à distance d'un syndrome coronaire aigu (SCA).



→ T. PETRONI
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Prévention des thromboses veineuses profondes

1. En périopératoire

Les NACOs ont été évalués dans l'indication : prophylaxie des thromboses veineuses après prothèse de genou ou de hanche (RENOVATE et RE-MODEL pour le dabigatran ; RECORD 1 et 2 et RECORD 3 pour le rivaroxaban ; ADVANCE-3 et ADVANCE-2 pour l'apixaban ; respectivement) [1]. Les anti-Xa réduisent significativement le risque de thrombose veineuse profonde (quatre événements prévenus sur 1 000 patients traités) en comparaison avec le traitement de référence (HBPM). Le dabigatran est non inférieur aux HBPM dans cette indication. Les NACOs ne réduisent pas le risque de décès ou embolie pulmonaire. Le risque de saignement majeur n'est pas significativement augmenté avec les NACOs. Enfin, il n'existe à ce jour aucune étude randomisée comparant les différents NACOs.

2. En milieu médical

Les études MAGELLAN (rivaroxaban) et ADOPT (apixaban) ont évalué l'efficacité et la sécurité des NACOs *versus* enoxaparine en prévention primaire de TVP chez les patients hospitalisés pour un problème médical aigu. L'apixaban a démontré une efficacité comparable mais une augmentation des événements hémorragiques, alors que le rivaroxaban a été associé à une réduction des TVP à J35, sans différence en termes de tolérance. La méta-analyse de ces deux études [2] aboutit à la conclusion d'une efficacité supérieure des NACOs (risque relatif de 0,79) associée à un risque plus élevé de complication hémorragique (risque relatif de 2,69).

Traitement de la maladie thromboembolique veineuse (*tableau II*)

Le traitement de référence des TVP et de l'EP à long terme était l'héparine non fractionnée relayée par les AVK

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

	Prophylaxie TVP 1.perop	Prophylaxie TVP 2. milieu médical	Traitement de la MTEV	FA non valvulaire	FA valvulaire	Prothèses mécaniques	Post-SCA	Post-IDM (thrombus intraVG, dysfonction VG)
AVK								
Dabigatran	RENOVATE (PTH) RE-MODEL (PTG)		RECOVER (TVP)	RE-LY		RE-ALIGN		
Rivaroxaban	RECORD 1 (PTH) RECORD 2 (PTH) RECORD 3 (PTG)	Magellan	Einstein-DVT Einstein-PE Einstein Extension	ROCKETT AF			ATLAS ACS2 TIMI 51*	
Apixaban	ADVANCE-2 (PTG) ADVANCE-3 (PTH)	ADOPT	AMPLIFY	ARISTOTLE AVERROES			APPRAISE 2	
Edoxaban			HOKUSAI					

TABEAU I : Indications de NACO. AMM (rouge), Études phase III positives sur critère primaire (vert), Étude négative (violet). * Positive sur critère primaire mais négative sur critère de *safety*.

Traitement curatif TVP/EP					
Étude	Molécule	Posologie	Groupe contrôle	Efficacité (molécule testée vs contrôle)	Tolérance (molécule testée vs contrôle)
AMPLIFY (2013)	Apixaban	10 mg x2/j pendant 7 j puis 5 mg x 2/j pendant 6 mois	Enoxaparine-AVK	2,3 % vs 2,7 % p non infériorité < 0,001	4,3 % vs 9,7 %, p < 0,001
EINSTEIN-DVT (2010)	Rivaroxaban	15 mg x2/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j pendant 3-12 mois	Enoxaparine	2,1 % vs 3 % p non infériorité < 0,001	8,1 % vs 8,1 %
EINSTEIN-PE (2012)	Rivaroxaban	15 mg x2/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j pendant 3-12 mois	Enoxaparine-AVK	2,1 % vs 1,8 % p non infériorité < 0,001	10,3 % vs 11,4 %, p = 0,23
RE-COVER/ RE-COVER II (2009)	Dabigatran	150 mg x2/j pendant 6 mois	AVK	2,4 % vs 2,1 % p non infériorité < 0,001	5,6 % vs 8,8 %, p < 0,05
HOKUSAI-VTE (2013)	Edoxaban	60 mg/j pendant 3-12 mois (30 mg/j chez certains)	AVK	3,2 % vs 3,5 % p non infériorité < 0,001	8,5 % vs 10,3 % p supériorité = 0,004
Traitement d'entretien – prévention secondaire					
Étude	Molécule	Posologie	Groupe contrôle	Efficacité (molécule testée vs contrôle)	Tolérance (molécule testée vs contrôle)
AMPLIFY-EXT (2013)	Apixaban	2,5 mg/j ou 5 mg/j	Placebo	1,7 % vs 1,7 % vs 8,8 % p < 0,001	3 % vs 4,2 % vs 2,3 % (p = ns)
EINSTEIN-Extension (2010)	Rivaroxaban	20 mg/j pendant 6-12 mois	Placebo	1,3 % vs 7,1 %, p < 0,001	0,7 % vs 0, p = 0,11
RESONATE (2013)	Dabigatran	150 mg x 2/j pendant 12 mois	Placebo	0,4 % vs 5,6 %, p < 0,001	5,3 % vs 1,8 %, p < 0,001
REMEDY (2013)	Dabigatran	150 mg x 2/j pendant 3-36 mois	AVK	1,8 % vs 1,3 %, p non infériorité < 0,01	5,6 % vs 10,2 %, p < 0,001

TABEAU II : NACO et maladie thromboembolique. Synthèse des études.

[3]. L'arrivée sur le marché des NACOs, ne nécessitant pas de dosages biologiques répétés, a bouleversé la donne. Plusieurs molécules ont été étudiées (un antithrombine direct : le dabigatran et trois antagonistes du facteur Xa : le rivaroxaban, l'apixaban et, plus récemment, l'edoxaban) ; elles apportent des bénéfices pour les patients, une diminution des risques et inconvénients mais soulèvent quelques questions.

>>> L'apixaban (anti-Xa oral) a récemment fait la preuve d'une non infériorité comparativement au traitement conventionnel (enoxaparine relayée par AVK) dans l'étude AMPLIFY [4]. Sur les 5 395 patients randomisés en double aveugle, les deux tiers étaient inclus pour un diagnostic de TVP proximale, 25 % pour une EP et 10 % présentaient une TVP associée à une EP. Il n'était pas retrouvé de facteur causal dans près de 90 % des cas, mais un antécédent de TVP était relevé chez plus de 15 % des sujets. La clairance était dans 95 % des cas supérieure à 30 mL/min. Le schéma posologique était l'administration précoce (au maximum après 12 à 36 h d'un autre traitement antithrombotique) d'apixaban 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5 mg deux fois par jour pendant 6 mois. Le critère primaire (récidive de TVP/EP et décès induit par TVP/EP) a été atteint chez 2,3 % des patients du groupe apixaban *versus* 2,7 % des patients du groupe standard, soit une réduction du risque de 16 % ($p < 0,001$ pour la non infériorité). Le critère secondaire de tolérance (événements hémorragiques majeurs ou ayant un impact clinique) a été observé chez 4,3 % des patients du groupe apixaban *versus* 9,7 % du groupe conventionnel (0,6 % *versus* 1,8 % respectivement pour les hémorragies majeures, $p < 0,001$), soit une réduction du risque de 56 % ($p < 0,001$). Ces données ont permis de valider l'hypothèse testée, soit la non infériorité de l'apixaban comparativement au traitement AVK ($p < 0,001$) associé à une réduction par 2 du risque hémorragique.

La poursuite d'un traitement d'entretien par apixaban au-delà de 6 à 12 mois chez ces patients a fait l'objet d'une deuxième étude comparativement au placebo, baptisée AMPLIFY-EXT [5]. En l'absence d'événement thromboembolique durant la première étude ou d'indication à poursuivre l'anticoagulation, certains patients, au nombre de 2 486, ont été randomisés à l'issue de la première phase selon un schéma 1/1/1 dans les trois groupes suivants : apixaban 2,5 mg par jour, apixaban 5 mg par jour ou placebo durant 12 mois supplémentaires. Le critère primaire (récidive d'événement thromboembolique et décès induit par celui-ci) a été atteint chez 1,7 %, 1,7 % et 8,8 % des patients dans ces trois groupes respectifs ($p < 0,001$ pour les deux doses d'apixaban *vs* placebo). Les événements hémorragiques étaient comparables, de 3 %, 4,2 % et 2,3 % respectivement (0,1 %, 0,2 % et 0,5 % pour les hémorragies majeures). Les auteurs concluent au bénéfice d'un traitement d'entretien par faible dose d'apixaban en monoprise sur une durée d'un an dans les suites d'un événement thromboembolique veineux.

>>> Le rivaroxaban (anti-Xa oral) a été étudié pour la TVP en 2010 et a démontré une non infériorité comparativement à l'enoxaparine relayée par AVK (étude EINSTEIN-DVT), puis une supériorité d'un traitement d'entretien sur le placebo [6].

L'étude de non infériorité EINSTEIN-PE a comparé le rivaroxaban au traitement conventionnel (enoxaparine relayée par AVK) chez 4 832 patients ayant une EP avec ou sans TVP [7]. Parmi les patients, environ 65 % n'avaient pas de facteur déclenchant mais il s'agissait d'un deuxième épisode pour près de 20 % d'entre eux. La durée prédéfinie de traitement était de 6 mois pour 57 % des patients et de 12 mois pour 37 %. Le schéma posologique a été l'administration précoce (au maximum après 24 à 48 h d'un autre traitement antithrombotique) de rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20 mg par jour.

La clairance de la créatinine devait être supérieure à 30 mL/min. Le critère primaire (récidive d'événement thromboembolique) est survenu chez 2,1 % des patients du groupe testé *versus* 1,8 % des patients du groupe conventionnel. Les événements hémorragiques sont survenus respectivement chez 10,3 % et 11,4 % des patients (hémorragies majeures : 1,1 % dans le groupe rivaroxaban *versus* 2,2 % dans le groupe conventionnel). Les investigateurs retiennent la non infériorité du rivaroxaban et suggèrent un meilleur profil d'innocuité de ce traitement.

>>> Le dabigatran (anti-IIa oral) a été comparé au traitement AVK pour le traitement de la TVP et de l'EP. Deux essais (RE-COVER et RE-COVER II) ont inclus un total de 5 132 patients initialement traités par anticoagulation intraveineuse puis randomisés en double aveugle entre dabigatran 150 mg deux fois par jour *versus* AVK sur une durée de 6 mois [8]. Ces patients présentaient une TVP dans environ 70 % des cas et une EP dans 20 % des cas. Seuls 25 % des patients n'avaient pas d'antécédent thromboembolique veineux. Le traitement initial était l'enoxaparine dans 90 % des cas durant une médiane de 9 jours. Dans la première étude (RE-COVER), la survenue du critère primaire (récidive ou décès consécutif à une récurrence) a été observé chez 2,4 % des patients du groupe testé contre 2,1 % des patients du groupe contrôle ($p < 0,001$ pour la non infériorité), avec une tolérance meilleure du dabigatran (5,6 % d'événements hémorragiques contre 8,8 % respectivement, $p = 0,002$), sans différence significative sur les hémorragies majeures (HR : 0,82 [0,45-1,48]). Les résultats sont comparables dans la seconde étude (RE-COVER II), avec une survenue du critère primaire respectivement chez 2,4 % *versus* 2,2 % des patients et une réduction du risque hémorragique de 33 %, qui n'est pas significative sur le critère hémorragies majeures. La molécule a donc démon-

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

tré une non infériorité par rapport aux AVK dans ces deux essais cliniques associée à une réduction des hémorragies mineures.

Une évaluation du dabigatran en traitement d'entretien au-delà de 3 mois de traitement curatif (par AVK ou dabigatran) a été réalisée à travers deux études randomisées en double aveugle, dénommées RESONATE et REMEDY publiées ensemble [9]:

– l'étude RESONATE a évalué le dabigatran 150 mg deux fois par jour *versus* un placebo débuté après 3 mois de traitement d'une TVP sur un suivi de 12 mois. La survenue d'une récurrence thromboembolique a été de 0,4 % chez les patients sous dabigatran *versus* 5,6 % chez les patients sous placebo ($p < 0,001$) avec une augmentation des événements hémorragiques essentiellement mineurs (5,3 % *versus* 1,8 %, respectivement, $p < 0,001$);

– l'étude REMEDY a évalué le dabigatran 150 mg deux fois par jour comparé au traitement AVK débuté après 3 mois de traitement d'une TVP sur un suivi variable de 6 à 36 mois. La survenue d'une récurrence thromboembolique a été de 1,8 % chez les patients sous dabigatran *versus* 1,3 % chez les patients sous AVK ($p = 0,01$ pour la non infériorité) avec des événements hémorragiques moins fréquents dans le groupe dabigatran (réduction du risque de 46 %, $p < 0,001$), sans différence significative toutefois sur le critère hémorragies majeures.

Les auteurs concluent à une non infériorité du dabigatran *versus* AVK sur le traitement d'entretien de la maladie thromboembolique veineuse avec un risque hémorragique supérieur au placebo mais inférieur à celui du traitement AVK.

>>> Enfin, l'**edoxaban**, autre nouvel anti-Xa oral en monoprise quotidienne, a été testé dans l'étude randomisée en double aveugle HOKUSAI-VTE, présentée à l'ESC 2013 [10]. Il a été comparé en double aveugle au traitement AVK et administré sur une durée de 3 à 12 mois, après une anticoagulation initiale d'environ 5 jours par héparine dans les deux bras. Parmi les 8 292 patients inclus, 60 % avaient une TVP et 40 % une EP. La posologie d'edoxaban a été de 60 mg par jour, réduite à 30 mg par jour en cas de poids inférieur à 60 kg ou de clairance entre 30 et 50 mL/min. L'intervalle de temps en zone curative des patients sous AVK était de 63,5 %. La récurrence symptomatique d'événements thromboemboliques, critère primaire, a été observé chez 3,2 % des patients testés *versus* 3,5 % des patients du groupe conventionnel (p non infériorité $< 0,001$). Ces résultats étaient encore plus marqués dans le sous-groupe des patients inclus pour une EP sévère (définies par une élévation du BNP > 500 pg/mL) avec diminution significative du critère primaire avec l'edoxaban (HR : 0,52 ; $p < 0,05$). Un événement hémorragique est survenu chez 8,5 % et 10,3 % des patients, respectivement ($p = 0,004$). Les auteurs concluent à

la non infériorité de l'edoxaban comparé aux AVK associée une réduction des événements hémorragiques.

En résumé, **en prévention primaire de la maladie thromboembolique**, l'emploi des NACOs n'est donc pas retenu chez les patients hospitalisés pour un problème médical aigu à ce jour dans les recommandations, les études n'apportant pas assez d'éléments pour modifier la stratégie actuelle reposant sur une HBPM telle que l'enoxaparine. Les NACOs ont l'AMM dans la prévention des complications thromboemboliques des chirurgies de remplacement prothétique de genou et de hanche.

Concernant le traitement curatif et la prévention secondaire, les NACOs offrent un avantage en termes de simplicité mais certaines situations peuvent rendre leur usage inadapté (p. ex. : insuffisance rénale). Les NACOs ont établi leur non infériorité sur le traitement AVK dans cette indication. Le rivaroxaban est actuellement le seul NACO approuvé en Europe et aux États-Unis dans l'indication de la maladie thromboembolique veineuse, mais cela est susceptible d'évoluer prochainement.

Post-syndrome coronaire aigu (tableau III)

Les patients pris en charge pour un syndrome coronaire aigu présentent un taux de récurrences ischémiques non nul malgré une double antiagrégation plaquettaire

Traitement post-SCA					
Étude phase 3	Molécule	Posologie	Groupe contrôle	Efficacité (molécule testée vs contrôle)	Tolérance (molécule testée vs contrôle)
APPRAISE 2 (2011)	Apixaban	5 mg x 2/j	Placebo	interruption prématurée	1,3 % vs 0,5 %, $p < 0,001$
ATLAS ACS TIMI 51 (2012)	Rivaroxaban	2,5 mg x 2/j ou 5 mg x 2/j	Placebo	8,9 % vs 10,7 %, $p = 0,008$ Faible dose vs placebo : décès 9,1 % vs 10,7 %, $p = 0,02$	2,1 % vs 0,6 % $p < 0,001$
Méta-analyse (2013)			Placebo	HR 0,87 IC 95 % [0,80-0,95]	HR 2,34 IC 95 % [2,06-2,66]

TABLEAU III : NACOs dans le post-SCA. Synthèse des études de phase 3.

adaptée. L'hypothèse d'une meilleure prévention obtenue par des petites doses de NACOs a été testée dans les études APPRAISE 2 (apixaban) et ATLAS ACS 2 TIMI 51 (rivaroxaban) [11, 12].

>>> **L'apixaban** a été évalué dans l'étude de phase 3 APPRAISE 2, en double aveugle *versus* placebo, à la dose de 5 mg deux fois par jour chez 7 392 patients et était débuté environ 6 jours après le SCA. Cette étude a été interrompue prématurément pour excès d'hémorragie (HR: 2,6 [1,5-4,46]; $p = 0,001$) sans réduction du risque ischémique (HR: 0,95 [0,80-1,11]; $p = 0,51$).

>>> **Le dabigatran** (étude de phase 2, RE-DEEM) et le darexaban (étude de phase 2, RUBY-1) [13, 14] n'ont pas été concluants dans cette indication, avec une augmentation dose-dépendante de l'incidence des complications hémorragiques sans réduction du risque ischémique.

>>> **Le rivaroxaban** a été étudié dans l'étude de phase 3 ATLAS ACS TIMI 51 qui a randomisé 15 526 patients dans les suites d'un SCA, avec ou sans sus-décalage du segment ST dans trois bras: rivaroxaban 5 mg deux fois par jour, rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour ou placebo. L'inclusion a été faite dans les 7 jours suivant l'admission et le suivi moyen a été de 13 mois. L'administration de rivaroxaban a été associée à une réduction du critère primaire (décès cardiovasculaire, IDM, AVC ischémique) (HR: 0,84 [0,74-0,96]; $p = 0,008$) comparable pour les deux doses testées ($p = 0,02$ et $p = 0,03$), avec une réduction de mortalité observée uniquement dans le groupe traité par rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour (2,9 % *vs* 4,5 %, $p = 0,002$). Cependant, le risque d'hémorragie majeure était significativement augmenté (2,1 % *vs* 0,6 %, $p < 0,001$), notamment le risque d'hémorragie intracrânienne (0,6 % *vs* 0,2 %; $p = 0,009$).

Le bénéfice d'une trithérapie antithrombotique, incluant une faible dose de rivaroxaban, dans les suites d'un SCA reste

discuté. Ces résultats doivent être mis en perspective avec le bénéfice obtenu, en termes de réduction des événements ischémiques, avec les nouveaux antiplaquettaires (prasugrel, ticagrelor) avec un surrisque hémorragique moindre.

Une récente méta-analyse des NACOs chez les patients présentant un SCA (incluant apixaban, dabigatran, darexaban, rivaroxaban et ximelagatran) a conclu à une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, IDM, AVC ischémiques) dont le bénéfice est surpassé par l'augmentation des événements hémorragiques induits, y compris dans le sous-groupe des patients traités par aspirine en monothérapie antiplaquettaire [15].

Conclusion

Les indications des NACOs sont en pleine croissance dans d'autres domaines que la FA non valvulaire, avec de nombreuses études publiées. C'est particulièrement le cas pour la maladie thromboembolique veineuse, que ce soit dans le cadre de sa prévention, du traitement curatif ou éventuellement en prévention secondaire.

Le cahier des charges semble plus délicat dans le post-SCA avec l'arrivée des nouveaux antiplaquettaires. D'autres situations restent à étudier, notamment celle de l'angioplastie coronaire chez le patient en FA avec l'étude PIONEER-AF actuellement en cours d'inclusion.

Bibliographie

- ADAM S, McDUFFIE J, LACHIEWICZ P *et al.* Comparative Effectiveness of New Oral Anticoagulants and Standard Thromboprophylaxis in Patients Having Total Hip or Knee Replacement. *Ann Intern Med*, 2013;159:275-284.
- ALBERTSEN IE, LARSEN TB, RASMUSSEN LH *et al.* Prevention of venous thromboembolism with new oral anticoagulants versus standard pharmacological treatment in acute medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*, 2012;72:1755-1764.
- TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008;29:2276-2315.
- AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;29:369:799-808.
- AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708.
- EINSTEIN Investigators, BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, BULLER HR, DECOSUS H, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010;363:2499-2510.
- EINSTEIN-PE Investigators, BÜLLER HR, PRINS MH, LENSIN AWA *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012;366:1287-1297.
- SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009;36:2342-2352.
- SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709-718.
- The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;10;369:1406-1415.
- APRAISE Steering Committee and Investigators, ALEXANDER JH, BECKER RC, BHATT DL *et al.* Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPAISE) trial. *Circulation*, 2009;119:2877-2885.
- MEGA JL, BRAUNWALD E, WIVIOTT SD *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012;366:9-19.
- OLDGREN J, BUDAJ A, GRANGER CB *et al.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 2011;32:2781-2789.
- STEG PG, MEHTA SR, JUKEMA JW *et al.* RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2011;32:2541-2554.
- OLDGREN J, WALLENTIN L, ALEXANDER JH *et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2013;34:1670-1680.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.

Une association unique
pour un nouvel horizon

SEVÍKAR®
Olmésartan médoxomil - amlodipine
Comprimé pelliculé

20 mg / 5 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) par comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES*. Indications thérapeutiques.** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie. **Posologie et mode d'administration*.** Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Adultes.** Un comprimé par jour. SEVIKAR® 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 20 mg/5 mg. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé : patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Adaptation progressive de la dose de chacun des composants recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. **Sujets âgés (65 ans et plus).** **Insuffisance rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Population pédiatrique.** **Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires. En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR® est également contre-indiqué chez les patients présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*.** **Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée.** **Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.** **Hypertension rénovasculaire.** **Insuffisance rénale et transplantation rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Hyperkaliémie.** **Lithium.** **Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive.** **Hyperaldostéronisme primaire.** **Insuffisance cardiaque.** **Différences ethniques.** **Sujets âgés.** **Grossesse.** **Autres précautions.** **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*.** **Associations déconseillées.** Médicaments modifiant la kaliémie. Lithium. **Fertilité, grossesse et allaitement*.** **Grossesse.** 1^{er} trimestre : utilisation déconseillée. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : utilisation contre-indiquée.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Allaitement. Utilisation déconseillée. **Fertilité* Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*.** **Effets indésirables*.** Fréquents : sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, œdème, œdème périphérique, œdème prenant le godet. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site Internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage*.** **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*.** **Propriétés pharmacodynamiques*.** **Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02.** **Propriétés pharmacocinétiques*.** **Données de sécurité préclinique*.** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*.** **Durée de conservation.** 5 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur.** **NUMEROS D'AMM.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 3400938858266 : 30 comprimés. 3400938858495 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, 3400938857894 : 30 comprimés. 3400938858037 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, 3400938857436 : 30 comprimés. 34009388 57726 : 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION.** 3 octobre 2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 12 juillet 2013. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. **PRIX.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. Remb Séc Soc à 65%. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AMM/EXPLOITANT.** DAIICHI SANKYO FRANCE SAS - 1, rue Eugène et Armand Peugeot - 92500 Rueil-Malmaison - Standard Tél. : 01 55 62 14 60 - Information Médicale et Pharmacovigilance Tél. : 0 800 00 87 85 (N° vert). SEV/MLA/072013-EU. *Une information complète est disponible sur le site Internet de l'Ansm (<http://www.ansm.sante.fr>) ou peut être demandée auprès de notre laboratoire.



Daiichi-Sankyo

VSA PM : 12/06/67023718/PM/003
SEV13/173/AP - Décembre 2013