

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACO dans la FA

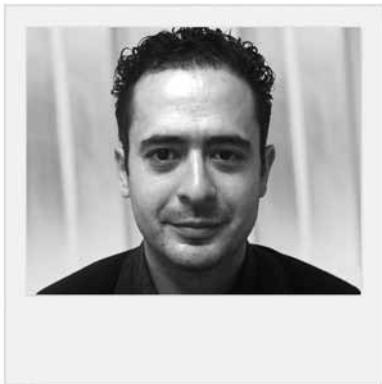
À qui prescrire les NACO plutôt que les AVK ?

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. GAMM 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