

Les AOD au quotidien en France en 2018

Dr Véronique DORMAGEN
Cardiologue
Hôpital Simone Veil EAUBONNE

Je n'ai aucun conflit d'intérêt

Thèmes proposés

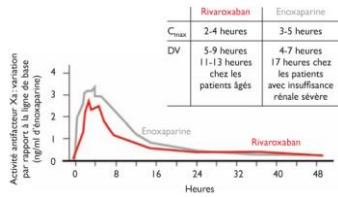
- Indications, contre indications
- Produits, doses
- Interactions médicamenteuses
- Modalités de prescriptions
- Suivi clinique et biologique, dosages
- Sujets âgés
- Poids extrêmes
- Chirurgie programmée
- Antidotes, chirurgie en urgence, hémorragies
- Insuffisance rénale
- Cancer

Références

- Rapport ANSM 2014 sur les anticoagulants en France
- Reactualisation-GIHP_AOD_actes-programmes_Septembre-2015
- Présentation EHRA_NOAC-2015-update
- Recommandations européennes ACFA septembre 2016



Les AOD = héparine en comprimé ?



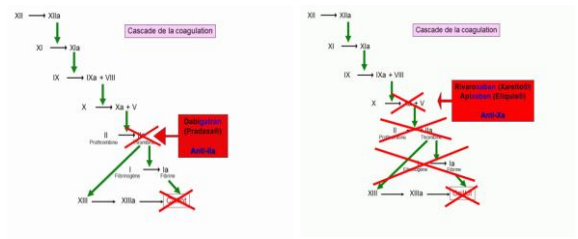
Efficacité / sécurité par rapport aux AVK pour la prévention des AVC en cas de FA

Méta analyse (Circulation nov 2012)

- 12 études phases 2 et 3 avec dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban versus AVK
- 54 875 pts
- Diminution significative
 - mortalité totale (- 11%),
 - mortalité cardiovasculaire (- 14%),
 - AVC et embolies (- 23%),
 - **hémorragies cérébrales (- 54%)**
- Pas de diminution significative des accidents hémorragiques globaux (- 14% NS)

Mais c'est une classe hétérogène
Avec de nombreuses précautions d'emploi

Mode d'action des AOD



	Dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Mode d'action	Anti IIa	Anti Xa	Anti Xa
½ vie*	14 -17h	5-13h	9-14h
Temps pour concentration max	1,5 h	2,5 à 4h	2,5 à 4h
Nombre de prises	2	1 ou 2	2
biodisponibilité	6,5 %	Variable selon alimentation	
élimination	80% rénale	1/3 rein 2/3 foie	25% rein 75% selles
Interactions aliment	Non	oui	non
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs PgP	Inhibiteurs PgP et cytochrome CYP 3A4	Inhibiteurs PgP et cytochrome CYP 3A4
antidote	oui	non	non
dialysable	Partiellement	non	non

* ½ vie peut varier selon fonction rénale, selon âge

AOD commercialisés en France en 2018

- **DABIGATRAN : PRADAXA* 110 et 150 mg**
 - prévention AVC et embolies systémiques chez adultes avec FANV avec au moins 1 FDR
 - Prévention EP/phlébite post PTH/PTG
- **RIVAROXABAN : XARELTO* 15 et 20 mg**
 - prévention AVC et embolies systémiques chez adultes avec FANV avec au moins 1 FDR
 - Prévention EP/phlébite post PTH/PTG
 - Traitement EP/phlébite
- **APIXABAN : ELIQUIS* 2,5 et 5 mg**
 - prévention AVC et embolies systémiques chez adultes avec FANV avec au moins 1 FDR
 - Prévention EP/phlébite post PTH/PTG
 - Traitement EP/phlébite

Indications et doses recommandées : PRADAXA

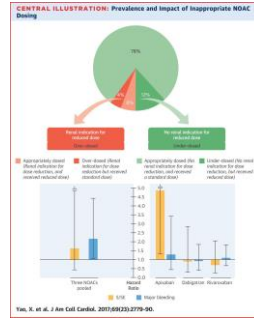
	Dabigatran PRADAXA	PRADAXA Faible dose	Faible dose si:
prévention AVC et embolies systémiques chez adultes avec FANV avec au moins 1 FDR	150 mg x 2 / jour	110 mg x 1 /jour	Age ≥ 80 ans Age ≥ 75 ans et risque hémorragique CI 30-50 ml/min Vérapamil AAP, IRS ATCD gastrite, RGO
Prévention EP/phlébite post PTH PTG	220 mg x 1/jour	150 mg x 1/jour	Age > 80 ans Age ≥ 75 ans et risque hémorragique CI 30-50 ml/min Vérapamil

Indications et doses recommandées : XARELTO

	Rivaroxaban XARELTO Dose normale	Rivaroxaban XARELTO Faible dose	Faible dose si :
prévention AVC et embolies systémiques chez adultes avec FANV avec au moins 1 FDR	20 mg x 1 /jour	15 mg x 1 /jour	Si clearance 30 à 50 ml/mn
Traitement EP/phlébite	15 mg x 2 /jour pour 21 jours Puis Xarelto 20 x1		
Prévention EP/phlébite post PTH PTG	10 mg x 1 / jour		

Indications et doses recommandées : ELIQUIS

	Apixaban ELIQUIS Dose normale	Apixaban ELIQUIS Faible dose	Faible dose si :
prévention AVC et embolies systémiques chez adultes avec FANV avec au moins 1 FDR	5 mg x 2 / jour	2,5 mg x 2 /jour	2 critères sur 3: Age ≥ 80 ans Créat ≥ 133 umol/l Poids ≤ 60 kg
Traitement EP/phlébite	10 mg x 2 / jour pour 8 jours Puis 5 mg x 2 / jour		
prévention récidive EP/phlébite après 6 mois de ITHT	2,5 mg x 2 / jour		
Prévention EP/phlébite post PTH/PTG	2,5 mg x 2 /jour		



Risques des sur et sous dosages

14 865 patients
1473 insuffisants rénaux = 43 % sur dosés
13 392 sans insuffisance rénale = 13% sous dosés

Sur dosage tous AOD =
HR 2,19 pour hémorragies
sous dosage pour apixaban =
HR 4,83 pour AVC ischémique

Sous-doser ne protège pas les patients, au contraire, surtout sous apixaban.

• Dabigatran

- NE DOIT PAS ETRE OUVERT (exposition accrue de 75 %)
- Pas par sonde gastrique
- Avec ou sans aliment
- A besoin d'un milieu acide pour être absorbé
- Avec 1 verre d'eau

• Rivaroxaban (XARELTO)

- Xarelto 15 et 20 DOIT ETRE PRIS avec aliment pour améliorer biodisponibilité
- Peut être écrasé

• Apixaban (ELIQUIS)

- Avec ou sans aliment
- Peut être écrasé

Oubli de dose

- ▶ Action des AOD très sensible à l'oubli d'une prise (brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK) ⁽¹⁾
- ▶ En cas d'oubli d'une dose (FA ou MTEV) ⁽²⁾ :
 - Pour les AOD en 1 prise quotidienne, la dose peut être prise immédiatement jusqu'à 12h après la dose oubliée.
 - Pour les AOD en 2 prises quotidiennes, la dose peut être prise immédiatement jusqu'à 6h après la dose oubliée.
- ▶ En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée. ⁽³⁾

Contre indications des AOD

- Saignement actif ou coagulopathie
- Insuffisance rénale sévère
 - Cockroft < 30 ml/mn pour dabigatran
 - Cockroft < 15 ml/mn pour rivaroxaban et apixaban mais prudence +++
- Ulcère gastroduodénal actif ou récent
 - Éviter si gastrite (surtout dabigatran)
- Cirrhose stade C (prudence si stade B)
- Pas de dabigatran si insuffisance hépatique (et éviter avec les autres)
- Grossesse et allaitement (passage de barrière foetoplacentaire et dans le lait maternel, et pas d'études)

AOD et interactions médicamenteuses

- Les AOD (apixaban et rivaroxaban) sont métabolisés par l'iso enzyme P 3A4 du cytochrome P450
- La glycoprotéine P intervient dans le transport de tous les AOD (plus marqué pour dabigatran)

	MÉCANISME, TMS 100%	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Amiodarone	P-gp ↓ absorption	↑ 12-60%	Effet mineur	
Antacides ¹	↓ absorption GI	↓ 12-30%	Pas effet	Pas effet
Atorvastatine	P-gp & CYP3A4	↑ 18%	Pas effet	
Digoxine	P-gp	Pas effet	Pas effet	
Diltiazem	CYP3A4	Pas effet	Effet mineur	↑ 40%
Droxidérone	P-gp & CYP3A4	↑ 70-100%	Effet mineur	
Floxacine	CYP3A4	↑ 42%		
Warfarin ²	CYP3A4	↑ 12-180%	Effet mineur	
Clarithromycine	P-gp & CYP3A4	↑ 15-20%	↑ 30-54%	
Erythromycine	P-gp & CYP3A4	↑ 15-20%	↑ 30-54%	
Cyclosporine	P-gp		↑ 50%	
Tacrolimus	P-gp		↑ 50%	
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) ³	CYP3A4		Jusqu'à ↑ 150%	Fortes ↑
Kétocoazole	P-gp		Jusqu'à ↑ 150%	↑ 100%
Triazolam	CYP3A4		Jusqu'à ↑ 150%	↑ 100%
Voriconazole	CYP3A4		Jusqu'à ↑ 150%	↑ 100%
Étilécaprine	P-gp		Jusqu'à ↓ 50%	↓ 54%
Carbamazépine	P-gp		Jusqu'à ↓ 50%	↓ 54%
Phénothiazine	CYP3A4		Jusqu'à ↓ 50%	↓ 54%
Phénothiazine	CYP3A4		Jusqu'à ↓ 50%	↓ 54%
Mifépristone	CYP3A4		Jusqu'à ↓ 50%	↓ 54%
Jus de pamplemousse	CYP3A4		PRUDENCE! Éviter association	PRUDENCE! Éviter association

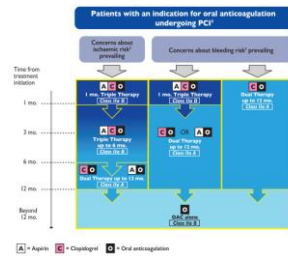
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		RSC + 30 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		RSC + 46 à 56 %	Pas de donnée	
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté ⁴	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté ⁴	Risque hémorragique augmenté ⁴	Risque hémorragique augmenté ⁴

Si association anti agrégant + AOD

- Prescrire faible dose d'AOD
- Ne pas prescrire Brilique (ticagrelor) ou Efient (prasugrel)
- Prescrire IPP
- Ré évaluer régulièrement la pertinence de l'association

Si maladie vasculaire / coronaire stable depuis > 1 an :
arrêter anti agrégants si le ttt anticoagulant doit être poursuivi
(sauf risque ischémique très élevé)

Triple thérapie (double anti agrégation + anticoagulant)
limitée à 1 mois si risque hémorragique élevé



ESC 2017

En cas de triple thérapie,
envisager plutôt AOD
que AVK

Nouvelles données concernant maladie coronaire et AOD

- REDUAL PCI
 - comparaison AVK + asp + clopidogrel/ dabigatran + clopidogrel (ou ticagrelor)
 - Diminution du risque hémorragique sous dabigatran + clopidogrel sans augmentation du risque ischémique
- PIONEER
 - comparaison AVK + asp + clopidogrel / rivaroxaban 15 + clopidogrel
 - Diminution du risque hémorragique sous rivaroxaban + clopidogrel sans augmentation du risque ischémique

→ Dans certains cas on peut arrêter l'aspirine après l'angioplastie coronaire en laissant anticoagulant + clopidogrel

Avant de prescrire un AOD

Prescription AOD

- Vérifier indication, absence de contre indication, interactions médicamenteuses
- Évaluer le risque hémorragique
- Biologie avant prescription: NFS, créatininémie, bilan hépatique
- IPP si ATCD gastriques, antiagrégant associé
- Choix du traitement en concertation avec le patient
- Éducation du patient pour
 - Améliorer l'observance
 - Diminuer le risque hémorragique
- Remise d'une carte remplie
- Organiser le suivi (qui, quand?)
- Donner un numéro de contact si problème

Ne pas choisir AOD si:
 - mauvaise observance
 - INR stable sous AVK

Éducation du patient

- Indication
- Dose et rythme des prises
- Effets indésirables
- Risques d'interaction (automédication)
- Signes de saignement
- CAT si saignement
- CAT si oubli de prise
- Signalement du traitement à tout professionnel de santé

Patient: instructions

Ne pas se laisser impressionner par les effets secondaires
 Ne pas arrêter le traitement sans avis médical
 Ne pas faire de saignement sans avis médical
 Ne pas faire de saignement sans avis médical
 Ne pas faire de saignement sans avis médical

Médicaments concomitants

Nom	Dose

Information pour les urgences

Le sang coagulé est un produit à conserver en cas d'urgence
 Le sang coagulé est un produit à conserver en cas d'urgence
 Le sang coagulé est un produit à conserver en cas d'urgence

Carte d'anticoagulation orale pour la Fibrillation Atriale

Anticoagulants oraux qui les antagonistes de la vitamine K1

Nom du patient: _____ Date de naissance: _____

Adresse de patient: _____

Anticoagulant en cours: _____

Indication de traitement: _____

Date d'initiation de traitement: _____

Date et adresse de l'anticoagulant de référence (AOD): _____

Niveau de sévérité de vos troubles de la Fibrille: _____

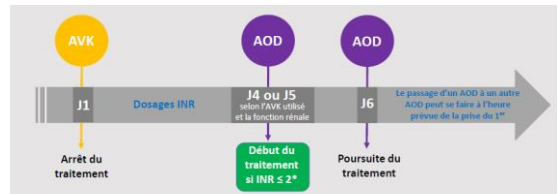
Plus d'informations: www.INSERM.fr ou www.ansm.fr

Situations de relais

- Jamais de chevauchement héparine, HBPM et AOD
- INR non fiable dans les 48 h suivant arrêt AOD

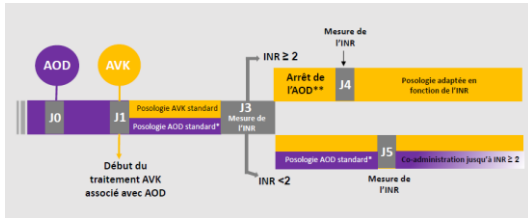
Doser INR juste avant la prise d'AOD

Relais AVK vers AOD



* Si l'INR est compris entre 2 ou 2,5 :
 => Débuter le traitement par AOD immédiatement en cas de score CHA₂DS₂-VASc ≥ 3
 => Débuter le traitement par AOD le jour suivant en cas de score HAS-BLED ≥ 3

Relais AOD vers AVK



Attention aux interférences AOD/INR : doser INR juste avant prise d'AOD

Suivi du traitement

1^{ère} visite à 1 mois puis 1,3 ou 6 mois après selon les patients

À chaque visite	
observance	Questionner Motiver (renforcement positif) Conseiller (pilulier, horaire...) Diminuer nombre de prises
Connaissance du traitement	Le patient doit savoir qu'il prend un anticoagulant Et qu'il doit informer tout professionnel de santé de ce traitement
Recherche d'ATE	AIT ? Signes d'ischémie ? D'embolie ?
Recherche de saignement	Questionnement précis Mettre à jour le score de risque hémorragique
Effet indésirable	À rechercher
Interaction médicamenteuse ?	Revoir la liste de tous traitements (y compris en vente libre AINS, millepertuis...)

Suivi biologique du traitement

- Bilan au moins 1 fois par an : NFS, créatininémie, bilan hépatique
- Bilan idem 2 fois par an si âge > 75 ans
- Créatininémie plus fréquente si clearance de créatininémie < 60 ml/mn

créatininémie tous les « cl creat/10 » mois

Influence sur les tests de coagulation		
	Dabigatran	Rivaroxaban
• ↑ T. de Quick	+	++
• ↑ TCA	++	+
• Temps de thrombine ou Temps d'écarine coag. ou chromogén.	++	-
• Anti-Xa	-	++
• Anti-IIa	++	-

Remarque : Retardissement possible sur de nombreux examens de la coagulation

TP et TCA modifiés par AOD, de façon non spécifique

Tests anti Xa (calibré) et anti IIa (temps de thrombine spécifique Hemoclot) spécifiques (dosages concentration)

Dosages de concentration

- Sous dabigatran: temps de thrombine « Hemoclot »
- Sous « xaban »: test chromogénique anti Xa
- Variabilité individuelle importante
- Interprétation difficile tenant compte de la dose et du délai par rapport à dernière prise, de créat, poids, âge...
- Non utilisables en routine pour adapter la dose
- Utiles en urgence si hémorragie ou chirurgie urgente

En pratique

- Pas de suivi de la coagulation car:
 - Réponse théoriquement prévisible (pharmacocinétique)
 - Fenêtre thérapeutique large
 - Études faites sans surveillance biologique
- Étude de coagulation seulement dans situations d'urgence

AOD et sujets âgés

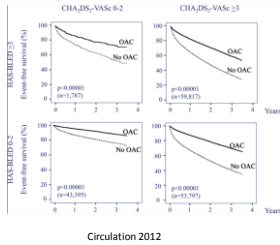
Effet pro thrombotique de l'âge sur l'hémostase

Haemostatic factor	Effect of age
Procoagulant factors	
Fibrinogen	↑
Factor VII	↑
Factor VIII	↑
Fibrinolytic system	
Plasminogen activator inhibitor-1	↑
Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor	↑
Plasminogen	↓ (in women)
Antithrombotic factors	
Protein C	↑ (in women)
Antithrombin	↑ (in women)
Tissue factor pathway inhibitor	↑ (in women)

Effet de l'âge sur le risque thrombo embolique de la FA

CHA2DS2-VASc	
Facteurs de risque	Score
Insuffisance cardiaque /	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vascul. périphérique, ou	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Maintien du bénéfice des anticoagulants en cas d'ACFA et risque hémorragique élevé



Les AOD « dans la vraie vie » : nombreuses méta analyses avec très nombreux patients âgés

Intérêts

- grand nombre de patients
- non sélectionnés
- plus âgés
- avec plus de comorbidités

Limites:

- Données rétrospectives
- Issues de bases de données médico économiques
- Définitions variables des hémorragies
- Pas de randomisation, donc pas de comparaison possible entre les groupes
- Pas de biologie

Diminution d'environ 60 % du risque d'hémorragie cérébrale par rapport aux AVK, quel que soit l'âge

NACORA
étude assurance maladie en France
publiée en 2014

	Nombre patients	Hémorragies majeures	Hémorragies + décès
dabigatran	12 403	0,68 (- 32%)	0,82 (- 18%)
rivaroxaban	10 436	0,95	0,87
AVK	48750	1	1

71 589 patients dont 20870 de plus de 80 ans

Pas de sur risque hémorragique

Etude française SNIIRAM 2013 (ACC 2017)
103 101 patients d'âge moyen 75 ans (50% plus de 80 ans)

	N pts	Hasard ratio (HR)						
		ATE	Hémorragies	HIC	Hgies digestives	SCA	décès	composite
dabigatran	20 489	0,75	0,58	0,22	0,98	0,79	0,74	0,71
rivaroxaban	23 053	0,98	0,83	0,65	1,08	0,84	0,77	0,84
AVK	44 653							

Groupes ajustés pour comparaison AVK/AOD
Pas de comparaison possible entre AOD

Bénéfice risque favorable aux AOD
avec diminution significative des décès et hémorragies cérébrales

En pratique: pas de contre indication liée à l'âge

- Réflexion bénéfice risque (comorbidités)
- Adaptation des doses selon AMM
 - fonction rénale (Cockcroft +++)
- Encadrer prise médicamenteuse et suivi
- comédications +++
 - Risque d'interactions
 - Majoration du risque hémorragique
- **INFORMER LE PATIENT OU LES AIDANTS +++**



AOD et risque de chute

- Risque de chute pas associé dans études avec sur risque d'hémorragie sous anticoagulants
- Mais facteur limitant +++ à la prescription (1^{er} facteur de non prescription)
- **Le risque de chute ne contre indique pas en soi les AOD** (d'autant que bénéfice majeur si ACFA avec Chads vasc >=2)
- Évaluer risque de gravité des chutes
 - Répétition (> 2 / an)
 - Conséquences traumatiques

Évaluer risque hémorragique global

	Facteur de risque	Score
H	Maladies hépatiques ou rénales	1
E	Alcoolisme	1
M	Affections malignes	1
O	Âge (> 75 ans)	1
R	Thrombopénie	1
R	Risque de transformation hémorragique	2
A	Asémie	1
G	Facteur génétique (CYP 2C9)	1
E	Haut risque de chute Maladie neuro-psychiatrique	1
S	AAC	1

Score HEMORRAGES

Corriger les facteurs favorisants de chute

- médicaments, hydratation, vitamine D
- environnement

Prescrire rééducation à la marche

AOD et poids extrêmes

Petit poids = facteur de risque de saignement

- < 60 kgs : adaptation de dose pour apixaban
- < 50 kgs: éviter dabigatran

AOD et obésité

- Diminution du pic de concentration
- Diminution de la demi vie
- Surveillance de concentration difficile, de plus variabilité inter et intra patient, et absence d'abaques d'adaptation des doses selon concentration

Obésité: analyse de sous groupes

Drug	Trial	Weight categories	Number of obese patients (%)
Dabigatran	RE-COVER I	≥ 100 kg	502/2539 (20)
		BMI ≥ 35	306/2539 (12)
	RE-COVER II	> 100 kg	438/1280 (34.2)
		BMI > 35	302/1280 (23.6)
	RE-LY	≥ 100 kg	3099/18 113 (17.1)
RE-MEDY	≥ 100 kg	299/1430 (20.9)	
RE-SONATE	≥ 100 kg	122/681 (17.9)	
Rivaroxaban	EINSTEIN DVT	> 100 kg	245/1731 (14.2)
		> 100 kg	345/2419 (14.3)
	EINSTEIN EXTENSION	> 100 kg	85/602 (14.1)
		> 80 kg	2035/7131 (28.5)
ROCKET-AF	BMI > 35	972/7131 (13.6)	
Apixaban	AMPLIFY	≥ 100 kg	522/2691 (19.4)
		BMI > 35	349/2691 (13.0)
	ARISTOTLE	None	
Eidoxaban	ENGAGE AF TIMI 48	None	
		> 100 kg	611/4118 (14.8)
	HOKUSUM VTE	> 100 kg	611/4118 (14.8)

BMI, body mass index.

Recommandations 2016 ISTH

- Prescription à dose habituelle tant que IMC < 40 et poids < 120 kgs
- Eviter si IMC ≥ 40 et/ou poids ≤ 120 kgs
- Si AOD quand même
 - doser concentration sanguine
 - passer aux AVK si concentration basse

Très peu de patients
IMC > 40
Poids > 120 kgs

Principes de base

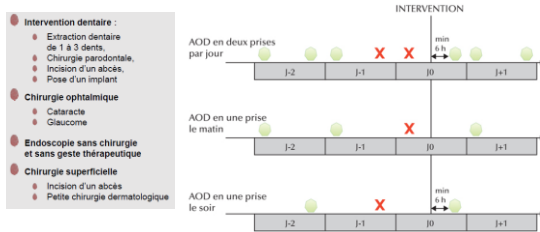
Limiter la durée d'interruption du traitement anticoagulant

PAS DE RELAIS PAR HEPARINE

PAS DE DOSAGE BIOLOGIQUE

AOD et chirurgie/ acte invasif

Actes à faible risque hémorragique



GIHP 2015

Actes à risque hémorragique modéré ou élevé

Il faut une créatinémie récente

Risque hémorragique élevé		
rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3
dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4
	Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5

GIHP 2015

Reprise post opératoire

Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostasie le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)

GIHP 2015

Situations particulières

- Risque hémorragique très élevé (neurochirurgie)
 - Arrêt à J-5 (voire plus si insuffisance rénale +- dosage de concentration)
- Maladie veineuse thrombo embolique récente (avec dose de charge)
 - Éviter chirurgie

Chirurgie non programmée sous AOD

- Trouver l'heure de la dernière prise
 - Ce qui suppose que le patient se sache sous anticoagulant ou porteur de carte
- Doser la concentration
- Si < 30 ng/ml ou risque hémorragique faible: chirurgie
- Si > 30 ng/ml et risque hémorragique élevé
 - Attendre au moins 12h
 - Si impossible, opérer, et antagoniser si hémorragie
 - PPSB si rivaroxaban ou apixaban
 - Idarucizumab (Praxbind) si dabigatran

Antidotes

- Peu nombreux et mal évalués
- Risque thromboembolique
 - Risque pro thrombotique de l'antidote
 - Arrêt de l'anticoagulant
 - État pro inflammatoire
- Utilisation restreinte même en urgence

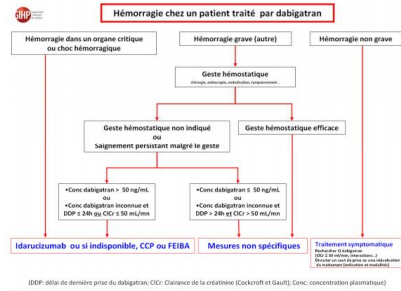
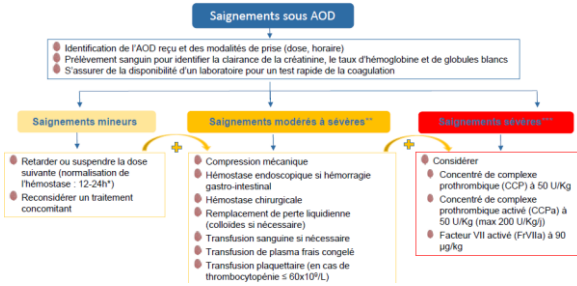
Antidotes

- Non spécifiques
 - Charbon: pour diminuer absorption dans le s6 h suivant la prise
 - CCP complexe prothrombinique (PPSB): apport de facteurs II VII IX X
 - Utilisation empirique
 - Méta analyse 5% ATE
 - UPRATE Study (Blood 2017) 84 hémorragies sévères sous rivaroxaban ou apixaban, traités par CCP 25U/kg
 - Efficacité clinique 69%, 3 accidents ischémiques, mortalité J30 32 %
- Spécifiques
 - Idarucizumab (Praxbind*): fragment d'AC humanisé dirigé contre le dabigatran
 - Commercialisé suite à REVERSE-AD étude non randomisée prouvant l'efficacité de l'idarucizumab pour réversion biologique rapide de l'effet du dabigatran
 - Pas de groupe contrôle; risque thrombotique ?
 - Recommandé seulement si situation critique
 - Andexanet : antagoniste des antiXa en cours d'évaluation
 - Étude ANNEXA 4: 67 pst sous rivaroxaban ou apixaban
 - Analyse intermédiaire: 18% ATE à J30

AOD et saignement

Registre Gestes Invasifs et Hémorragies chez les Patients- sous NACO Anesthesiology 2017

- Registre prospectif européen
- 732 patients pris en charge pour hémorragie sévère sous AOD entre 2013 et 2015
- dabigatran 28%, rivaroxaban 67%, apixaban 7,2%
- 42% < 80 ans
- 69% avec cl créat < 60 ml/mn
- 26% avec autre comédication (AINS, aspirine, relais récent AVK ou héparine)
- 64 % avec interaction CYP450 ou PgP
- Hémorragies spontanées 79 %, post traumatique 21 %
- HIC 24%, gastrointestinale 37%
- Dosage de concentration 64% des patients
 - 9% < 50 ng/ml
 - 6,6% > 400 ng/ml
- Traitement par
 - transfusion 36%
 - PPSB 28%
 - Compression 31%
 - Intervention 24%
- Mortalité J30 13,5 % (28 % si HIC spontanée)

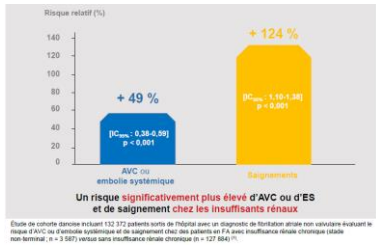


AOD et insuffisance rénale

Plusieurs problématiques

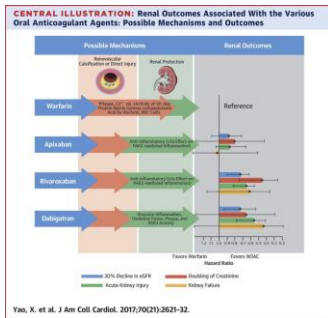
- Risque embolique et hémorragique majorés
- Risque rénal provoqué par le traitement anticoagulant
- Faire le choix du bon produit à la bonne dose

Risque embolique et hémorragique chez l'insuffisant rénal



AVK chez l'insuffisant rénal

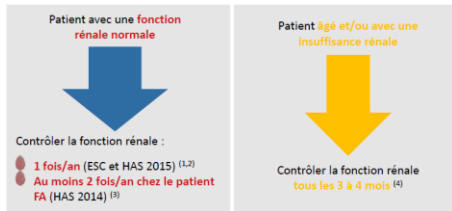
- Risque hémorragique majoré par hypo albuminémie et troubles de l'hémostase
- Hématuries
- Néphrites interstitielles
- Vascularites
- Néphropathies induites:
 - insuffisance rénale aiguë à la faveur d'un surdosage
 - Avec ou sans insuffisance rénale chronique sous jacente
 - Avec lésions tubulaire aiguës et hémorragies intra rénales à la biopsie



A 2 ans, sous anticoagulants, 24 % dégradation de clairance 13 % insuffisances rénales aiguës

Sous dabigatran et rivaroxaban, Réduction du risque d'environ 30%

Clairance (Cockcroft & Gault)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)
Cl > 50 mL/min	OK	OK	OK
Cl entre 30 - 50 mL/min	OK	Adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP)	Adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP)
Cl entre 15 - 30 mL/min	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Cl < 15 mL/min	Non recommandé	Contre-indiqué	Non recommandé



Si insuffisance rénale créatinémie tous les « cl creat/10 » mois

Clearance = 40 ml/mn → créat tous les 4 mois

AOD et cancer

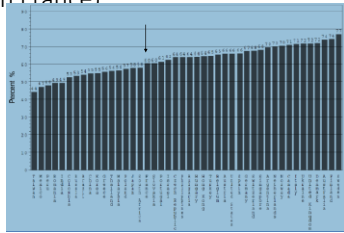
- Risque hémorragique et thrombotique élevé (MVTE)
- Patients exclus des études
 - Études en cours AOD pour traitement phlébite
 - Edoxaban: efficace mais sur-risque hémorragique
- AOD déconseillés si K évolutif ou sous traitement
- Si MVTE : HBPM
- Si FA : HNPm ou AVK selon hémostasie



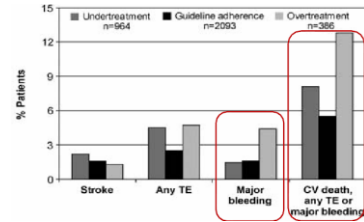
Inconvénients des AVK

- Effet indirect et retardé
- Surveillance biologique
- Fenêtre thérapeutique étroite (INR 2 à 3) et temps en zone thérapeutique faible
- Grandes variations individuelles selon génétique, métabolisme, pathologies associées
- Interactions médicamenteuses
- Complications hémorragiques
- ...

TTR (temps en zone thérapeutique par pays : 60% en France)

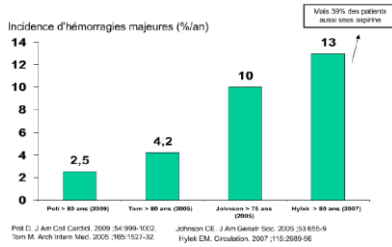


Complications selon équilibre INR



Si TTR < 60% : 3,85% hémorragies majeures / an
 Si TTR > 75% : 1,58 % hémorragies majeures / an
 Étude SPORTIF Arch Int Med 2007

En France : AVK = 1^{er} cause d'accidents iatrogènes
 17 000 hospitalisations par an liés aux AVK



Complications hémorragiques fréquentes

- ENEIS2 (2009) : 31% des évènements indésirable liés aux médicaments sont liés aux AVK
- EMIR 2007 : 12,3% des hospit pour EI liés aux médicaments sont liés aux AVK
- 8% des hémorragies cérébrales en neurochirurgie sont liées aux AVK
- 5000 à 6000 décès par an en France par hémorragie sous AVK

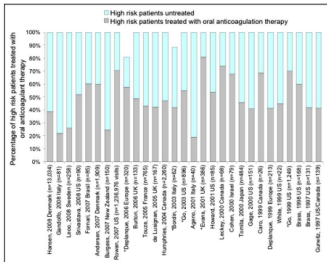


Figure 2 Patients with atrial fibrillation and prior stroke/transient ischemic attack: oral anticoagulation treatment levels as a proportion of patients eligible for oral anticoagulation therapy.
*Contraindications taken into account.

50% des patients éligibles aux AVK ne sont pas traités

The American Journal of Medicine (2010) 123, 638-645

Alerte ASNM sur fluidione juin 2017

- Risque immuno allergique dans les 6 premiers mois (pas de risque au-delà)
 - Rare mais grave
 - Atteinte rénale, hépatique, cutanée avec éruption, fièvre, insuffisance rénale et hépatique, hyperéosinophilie (DRESS)
 - Nécessitant arrêt traitement et corticothérapie
- Préférer warfarine pour initiation AVK
 - Si initiation Préviskan: informer le patient, surveiller de près sur 6 mois, suspecter le diagnostic si problème cutané, neutropénie, insuffisance rénale ou hépatique