

# NOUVEAUX ANTICOAGULANTS (NOAC ou NACO)

**AMMPPU THIONVILLE 09 octobre 2012**

**Marie-Paule NOUSSE-HOUPPE  
Centre cardiologique et vasculaire**



**AUCUN CONFLIT D'INTERETS**



## Chiffres et remarques préliminaires

- **Depuis 10 ans la consommation d'anticoagulants ne cesse d'augmenter. Pour la France, en 2011 (1) :**
  - 1 700 000 patients ont pris une HBPM
  - 1 100 000 patients ont eu un AVK
  - 54 000 patients ont reçu une héparine standard
  - 53 000 patients ont été placés sous un nouvel anticoagulant
- **Les AVK sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour leur effet indésirable majeur ( hémorragie) : 0.45% en 2007 (2)**
- **Dans la FA, l'utilisation des AVK est loin d'être optimale (3):**
  - INR fréquemment en dehors de la cible: TTR  $\leq$  50% (Time in Thérapeutique Range)
  - Dans la FA, plus le score de risque d'AVC est élevé, plus le taux de couverture par AVK est faible.

(1) Agence Nationale du Médicaments. 2012.

(2) Etude EMIR. Effets indésirables des médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux.Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007

(3) Suarez J : International variation in use of oral anticoagulation among heart failure patients with atrial fibrillation. Am Heart j 2012;163:797-803

## % du temps passé dans la zone thérapeutique données de l'INR

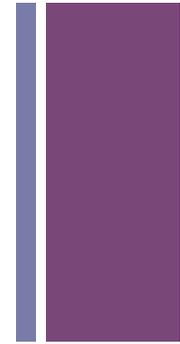
INR	Warfarine
	Médiane (25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> )
<1,5	2,7 (0,0 – 9,0)
1,5 to <1,8	7,9 (3,5 – 14,0)
1,8 to <2,0	9,1 (5,3 – 13,6)
<b>2,0 to 3,0</b>	<b>57,8 (43,0 – 70,5)</b>
>3,0 to 3,2	4,0 (1,9 – 6,5)
>3,2 to 5,0	7,9 (3,3 – 13,8)
>5,0	0,0 (0,0 – 0,5)

30.30%  
hors cible  
efficace

Basé sur la méthode [Rosendaal](#)  
Population pour évaluation de la tolérance

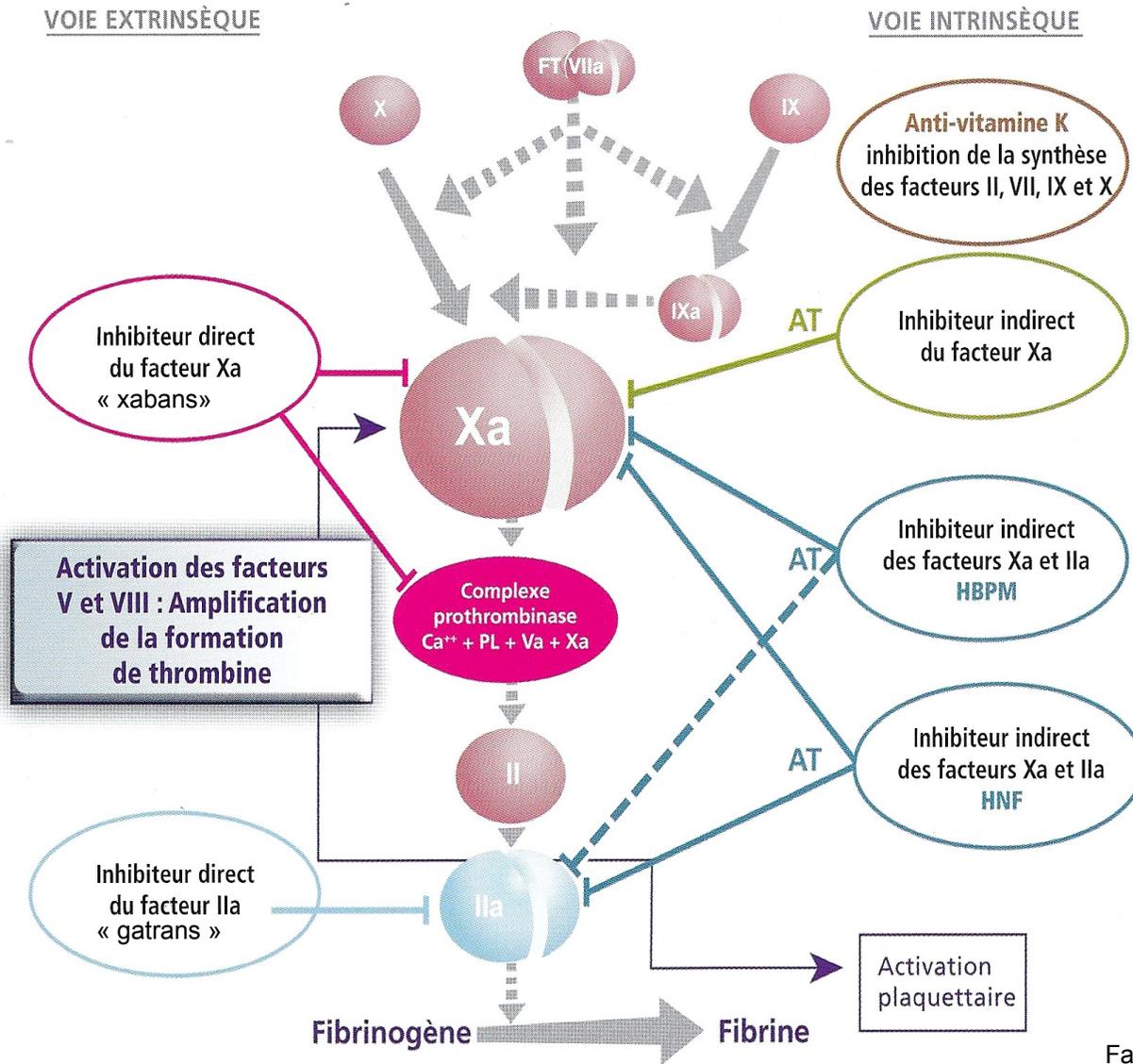


# Les NOAC



- **Inhibiteur direct de la thrombine : Dabigatran Etxilate PRADAXA ( Boehringer-Ingelheim).**
  - Pradaxa 75 et 110 mg: première autorisation du 18 Mars 2008
  - Pradaxa 150 mg : première autorisation du 01 août 2011
  
- **Inhibiteurs directs du Facteur Xa :**
  - Rivaroxaban : XARELTO ( Bayer). Autorisation le 30 septembre 2008, modifiée le 25 mai 2012
  - Apixaban : ELIQUIS ( BMS-Pfizer). Autorisation du 18 mai 2011

# Mécanisme d'action des antithrombotiques





# Les Indications des NOAC

## **DABIGATRAN / RIVAROXABAN/ APIXABAN**

FA NON VALVULAIRE : en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que:

- Un ATC d'AVC ou d'AIT
- Une insuffisance cardiaque ( stade II de la NYHA ou FE < 40%)
- Un âge > 75 ans ,
- Un âge > 65 ans avec une ou plusieurs des affections suivantes : coronaropathie stable , HTA , Diabète

## **RIVAROXABAN**

Thromboses veineuses profondes : Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë de l'adulte.

## **DABIGATRAN / RIVAROXABAN**

Prophylaxie de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique majeure

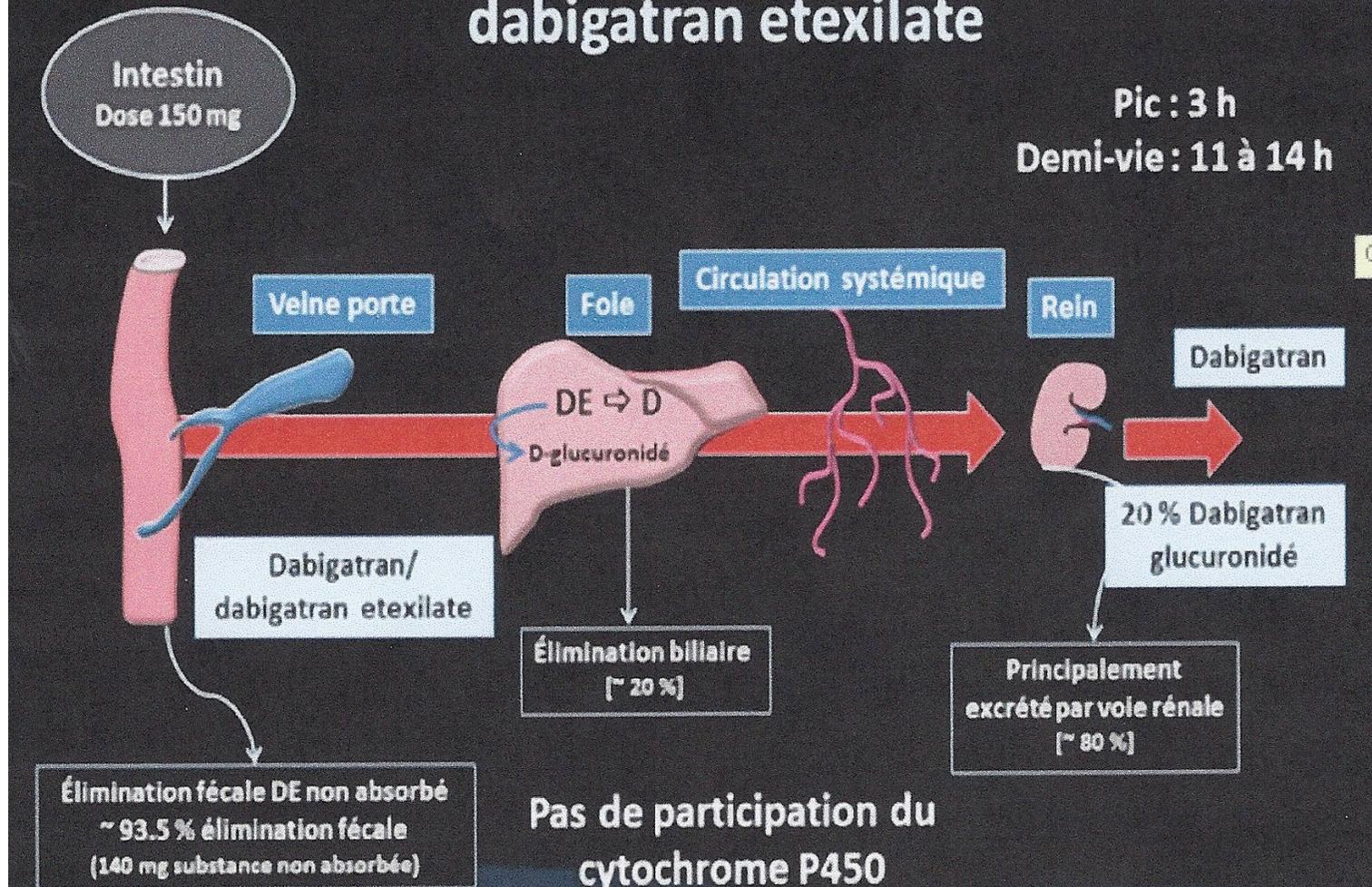


# Nouveaux Anticoagulants

## Caractéristiques Pharmacologiques

	Antivitamines K	Anti-IIa direct	Anti-Xa direct	
		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Administration	1 ou 2 prises/jour	2 prises/jour	1 prise/jour	2 prises / jour
Biodisponibilité	> 95 %	6 % (prodrogue)	> 80%	> 50 %
Élimination	Hépatique	Majoritairement rénale	Rénale (66 %) et biliaire (33 %)	Rénale (30 %) et biliaire (70 %)
½ vie élimination plasmatique	30-45 h (8 h pour le sintrom)	12 h	9-12 h	12 h
Interaction P-Gp	Non (mais beaucoup d'autres interactions)	Oui	Oui	Minimal
Antidote spécifique	Oui	Non	Non	Non

# Absorption, métabolisme et élimination du dabigatran etexilate



# + Contre-indications des NOAC

- Hypersensibilité à la substance active ou à un excipient
- Saignement évolutif cliniquement significatif ou lésions susceptibles de saigner : ulcus gastroduodéal évolutif, néoplasie à haut risque de saignement, varices oesophagiennes, malformations artérioveineuses, anévrisme intracérébraux ou intrarachidiens
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement
- Insuffisance rénale: clearance < 30 pour Pradaxa et < 15 pour Xarelto
- Pour PRADAXA: association à la ciclosporine, au tacrolimus , à l'itraconazole et au kétaconazole
- Grossesse et allaitement
- Traitement concomittant avec un autre anticoagulant
- **Prothèses valvulaires**



# Interactions propres aux NOAC

**Tableau 7 : Interactions propres aux nouveaux anticoagulants : dabigatran, rivaroxaban , apixaban**

## Dabigatran

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Ciclosporine, tacrolimus + Itraconazole, kétoconazole	Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<b>CONTRE-INDICATION</b>	
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<b>Association déconseillée</b>	
+ Dronédarone	Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<b>Association déconseillée</b>	
+ Amiodarone, quinidine, vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<u>Précaution d'emploi</u>	Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

## Rivaroxaban

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec majoration du risque de saignement.	<b>Association déconseillée</b>	
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	A prendre en compte	

## Apixaban

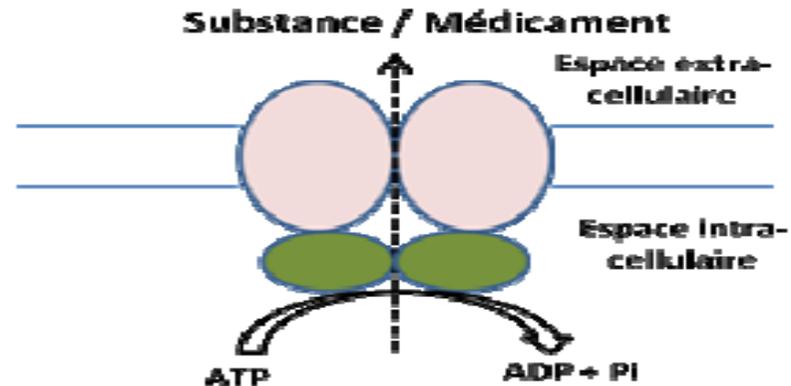
Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban avec majoration du risque de saignement.	<b>Association déconseillée</b>	
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	A prendre en compte	



# La Glycoprotéine P

## Qu'est-ce que la glycoprotéine-P ?

La Pgp fonctionne comme pompe d'efflux dépendant de l'ATP (voir ci-dessous). Elle est responsable de l'expulsion hors de la cellule de nombreuses molécules. En éliminant des substances endogènes et exogènes potentiellement toxiques, la Pgp protège ainsi l'organisme. Elle est exprimée principalement dans les organes et les tissus suivants [1]: intestin, foie, barrière hémato-encéphalique, placenta, rein, lymphocytes.



### Pgp et nouveaux antithrombotiques

- Anticoagulants

Le *rivaroxaban* (Xarelto®) et l'*apixaban* (Eliquis®) sont des substrats de la Pgp et du CYP3A4. Un risque hémorragique accru est donc à anticiper en cas d'administration d'inhibiteurs de cet enzyme et de ce transporteur.

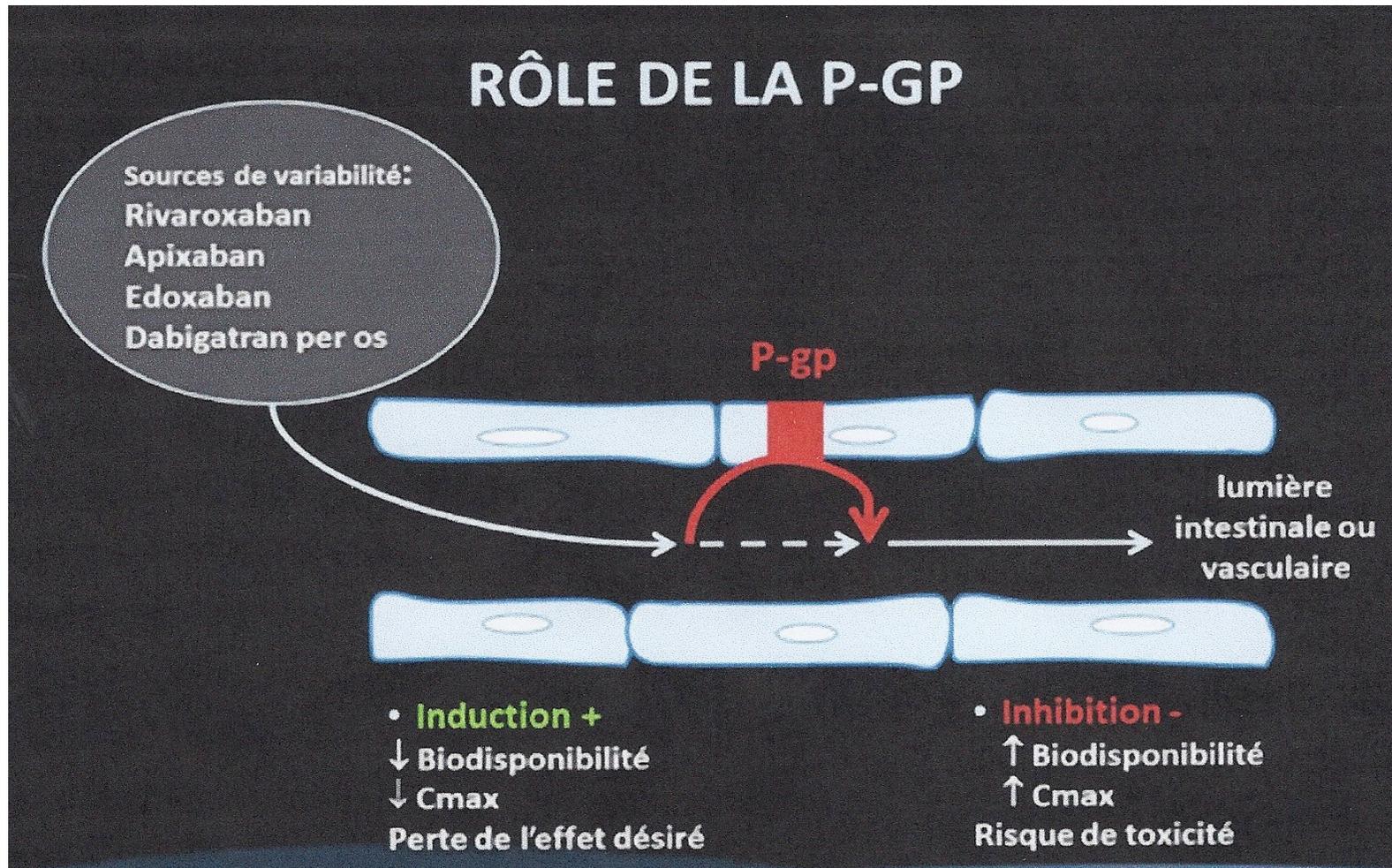
## Interactions médicamenteuses (IA)

L'expression de la Pgp peut [1, 3]:

- augmenter en présence d'inducteurs (Pgp-ind), p.ex : *rifampicine*, *millepertuis*, *ritonavir*, *phénytoïne*, *dexaméthasone*, *vinblastine*, *doxorubicine*.
- diminuer en présence d'inhibiteurs (Pgp-inh), p.ex : *amiodarone*, *dronédarone*, *diltiazem*, *vérapamil*, *atorvastatine*, *tamoxifène*, *clarithromycine*, *méfloquine*, *antifongiques azolés*, *inhibiteurs de la protéase du HIV*, *cyclosporine*, *jus de grapefruit*.

+

# La Glycoprotéine P



## MEDICAMENTS INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/9f699f34f8e362c188a5eaccae1e6a93.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9f699f34f8e362c188a5eaccae1e6a93.pdf)

Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler (risque de surdosage).

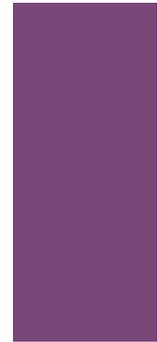
Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

### Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont :

- les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole),
- certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la télithromycine).
- les inhibiteurs de protéase, et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose) et le nelfinavir,



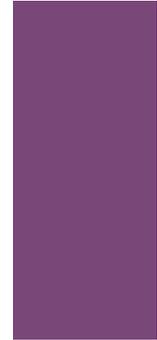
# Interactions avec le Dabigatran



Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Ciclosporine, tacrolimus + Itraconazole, kétoconazole	Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<b>CONTRE-INDICATION</b>	
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone. + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<b>Association déconseillée</b>	
+ Dronédarone	Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<b>Association déconseillée</b>	
+ Amiodarone, quinidine, vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<u>Précaution d'emploi</u>	Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.



# Interactions avec le Rivaroxaban et l'Apixaban



Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
<b>+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4</b>	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec majoration du risque de saignement.	<b>Association déconseillée</b>	
<b>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques :</b> carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone.  <b>+ Rifampicine</b>	Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	A prendre en compte	



# Autres effets indésirables

Indépendamment du risque hémorragique, d'autres effets indésirables ont été mis en évidence avec les nouveaux anticoagulants au cours des essais cliniques. Les principaux effets rapportés sont les suivants<sup>5</sup>.

## - *Diarrhées / nausées / douleurs abdominales*

Les nausées ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. Les diarrhées et les douleurs abdominales ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran.

## - *Anomalies de la fonction hépatique*

Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, avec des fréquences différentes, respectivement fréquentes, rares et peu fréquentes (voir le RCP correspondant).

Des augmentations de l'ALAT et de l'ASAT ont été fréquemment observées avec le rivaroxaban et peu fréquemment observées avec le dabigatran et l'apixaban.

Ces produits font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant les atteintes hépatiques.

## - *Thrombopénie*

Les cas de thrombopénies ont été peu fréquemment rapportés avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

## - *Infarctus du myocarde*

Une méta-analyse suggère qu'il existe une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde rapporté dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine (0,82 % avec dabigatran 110 mg x 2/j, 0,81 % avec dabigatran 150 mg x2/j et 0,64 % avec warfarine).

## - *Prurit / Eruption cutanée*

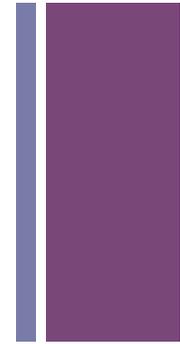
Ces effets ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban.

## - *Insuffisance rénale*

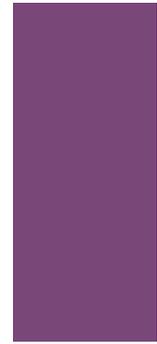
Des cas d'insuffisance rénale ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban.



# Surveillance



- Surveillance des enzymes hépatiques (obligatoire)
- Surveillance de la fonction rénale +++
- Surveiller éventuellement la NFS (pas de recommandation) et les plaquettes à la recherche d'une thrombopénie



# NOAC et HEMOSTASE



## Pas de suivi en routine de l'activité anticoagulante des NOAC

D'une façon générale, l'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile dans certaines situations, comme par exemple :

- en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut-être utile de connaître l'exposition en anticoagulant pour prendre une décision clinique,
- en cas de facteurs de risques additionnels pour éviter une exposition excessive au produit, ou pour vérifier l'observance au traitement.

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu au dabigatran, au rivaroxaban ou à l'apixaban.



# DABIGATRAN

## 4.2.1 Dabigatran

### • *Surveillance biologique*

La mesure du temps de thrombine (TT) dilué, du temps d'écarine (ECT) et du temps de céphaline activée (TCA) peut fournir des informations utiles :

- le TT calibré et dilué est un test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran (exprimée en ng/ml), comparable à celle attendue ;
- l'ECT fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine ;
- le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran. Cependant, le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence.

**Ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.**

D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les taux de dabigatran et fournissent des informations utiles pour évaluer un surdosage.

**Tableau 4 : Valeurs seuils des tests de la coagulation au-delà desquelles le risque hémorragique est majoré**

Test (valeur à l'état résiduel)	Indication	
	Prévention des ETEV	Prévention de l'AVC et de l'ES
TT dilué [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-fois la limite supérieure de la normale]	Pas de données	> 3
TCA [x-fois la limite supérieure de la normale]	> 1,3	> 2
INR	Ne doit pas être pratiqué	Ne doit pas être pratiqué

ETEVEV : événement thromboembolique veineux ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ES : embolie systémique

### • *Antidote*

Il n'existe pas d'antidote spécifique au dabigatran. En cas de complication hémorragique, le traitement doit être arrêté et l'origine du saignement recherchée.



# RIVAROXABAN

## 4.2.2 Rivaroxaban

### • *Surveillance biologique*

Les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés et du temps de Quick.

### • *Antidote*

Il n'existe pas d'antidote spécifique au rivaroxaban. L'utilisation de charbon actif pourra être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban.

En cas de saignement, il faut envisager :

- de retarder l'administration suivante du rivaroxaban ou d'interrompre le traitement, selon les besoins ;
- d'effectuer un traitement symptomatique adapté (par ex. compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion sanguine ou de produits sanguins).

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement mettant en danger la vie du patient, l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP ou CCP activé) ou de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. A ce jour cependant, l'utilisation de ces agents procoagulants chez les personnes traitées par le rivaroxaban est peu documentée.



# APIXABAN

## 4.2.3 Apixaban

### • *Surveillance biologique*

Les concentrations plasmatiques en apixaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés, comme le test Rotachrom® anti-FXa

La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban, et la précision du dosage Rotachrom® est bonne dans des limites acceptables pour l'utilisation en laboratoire clinique.

### • *Antidote*

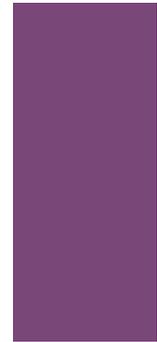
Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'apixaban. Un surdosage d'apixaban peut entraîner une augmentation du risque hémorragique. En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée. L'initiation d'un traitement approprié, par exemple une hémostase chirurgicale ou la transfusion de plasma frais congelé, doit être envisagée.

Une étude chez le chien suggère que l'utilisation de charbon actif peut être envisagée dans la prise en charge d'un surdosage par apixaban.

Si les mesures ci-dessus ne suffisent pas à contrôler un saignement engageant le pronostic vital, l'administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. Cependant, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par apixaban n'est pas documentée à ce jour.



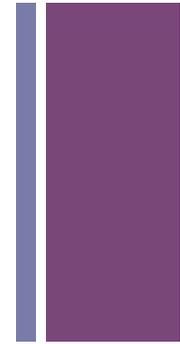
# Tests d'hémostase sous NOAC



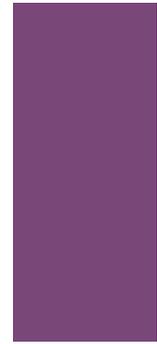
	Dabigatran (anti-IIa directs)	Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs)
Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables		
TP*	+	+ / +++ selon les réactifs
TCA*	++	+
Temps de thrombine	+++	+
Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC		
Temps d'écarine (stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié	+++	Non approprié
Hemoclot	+++	
Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC		
Anti-Xa	Non approprié	+++
Anti-IIa	+++	Non approprié



# LE CADRE de PRESCRIPTION des NOAC



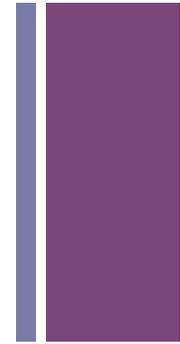
- La FA non valvulaire
- La Maladie veineuse thromboembolique  
( hors embolie pulmonaire)



# Les NOAC dans la FA



# LA FA en FRANCE

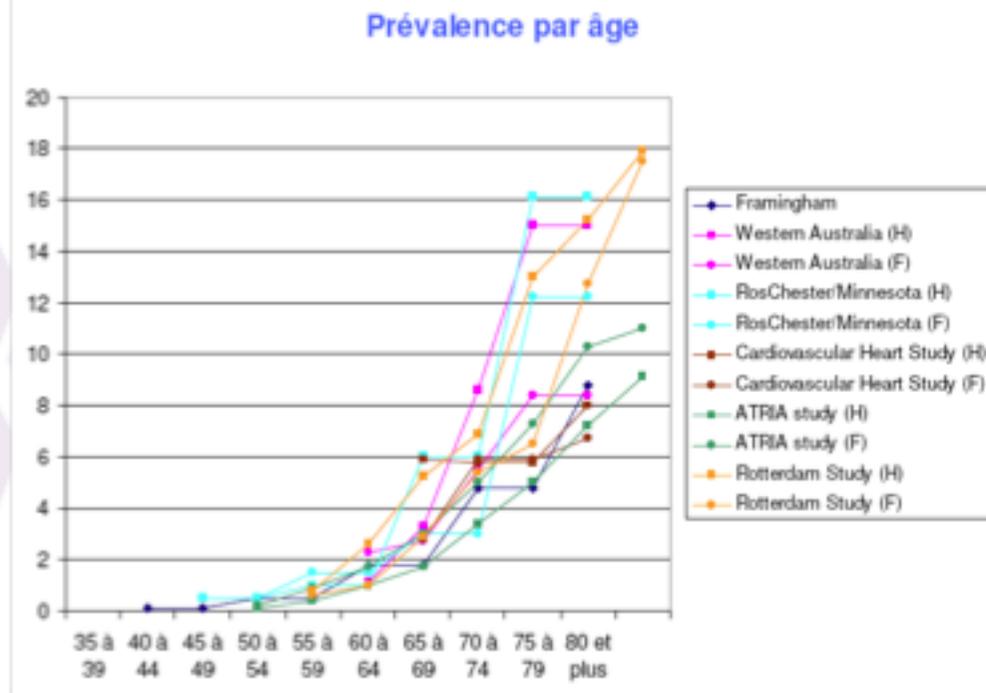


- 1 100 000 personnes en France
- Population âgée:
  - 2/3 ont plus de 75 ans
  - 10 % ont plus de 80 ans
- Coût : 2.5 milliard d'euros



## Population âgée

**Prévalence FA : 2/3 des PATIENTS en FA sont âgés de plus de 75 ans**

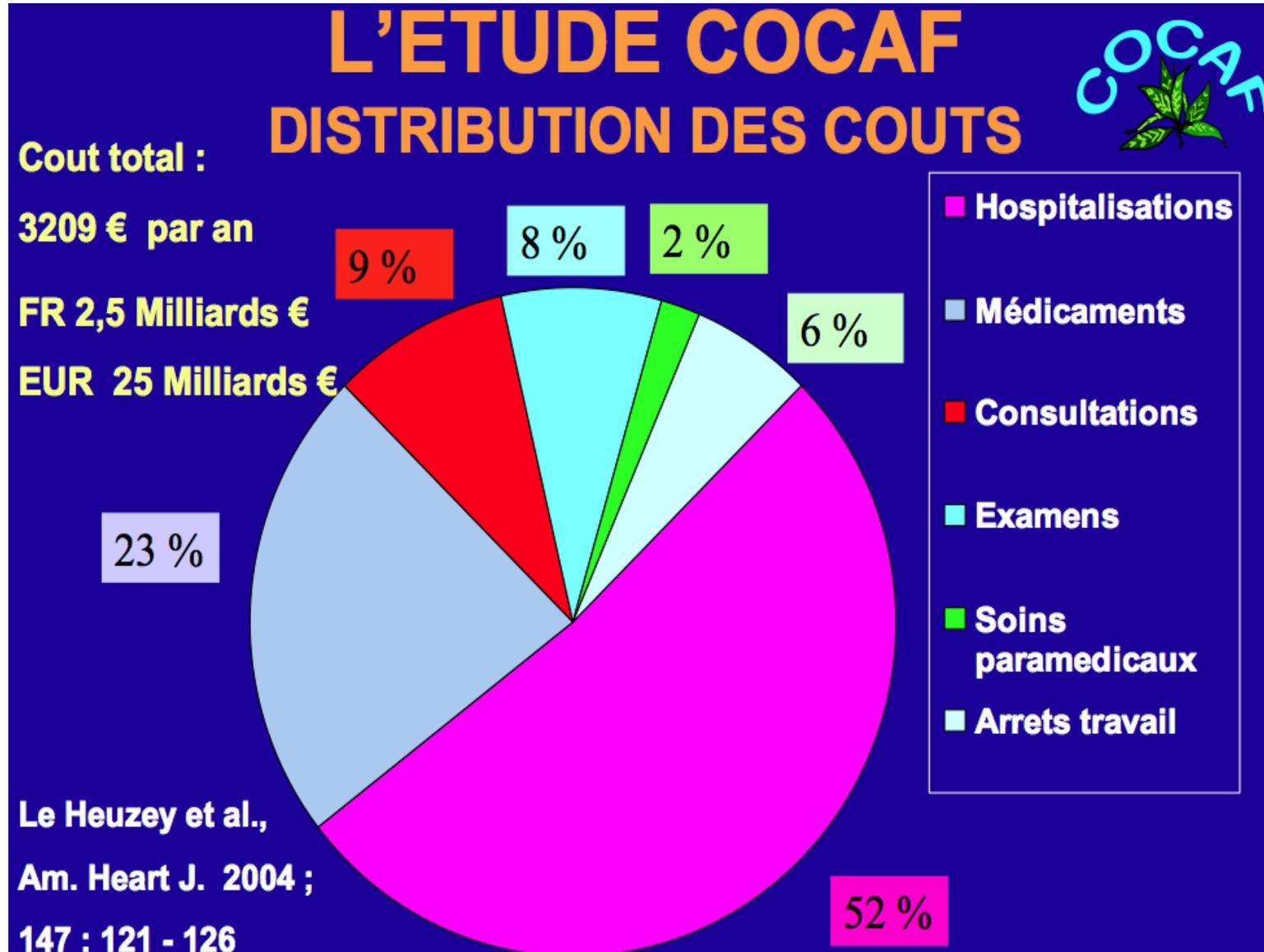


France : 600 000 à 1 million patients (400 000 - 660 000 > 75 ans)

**Plus de 6000 patients âgés de plus de 75 ans dans Rocket AF**



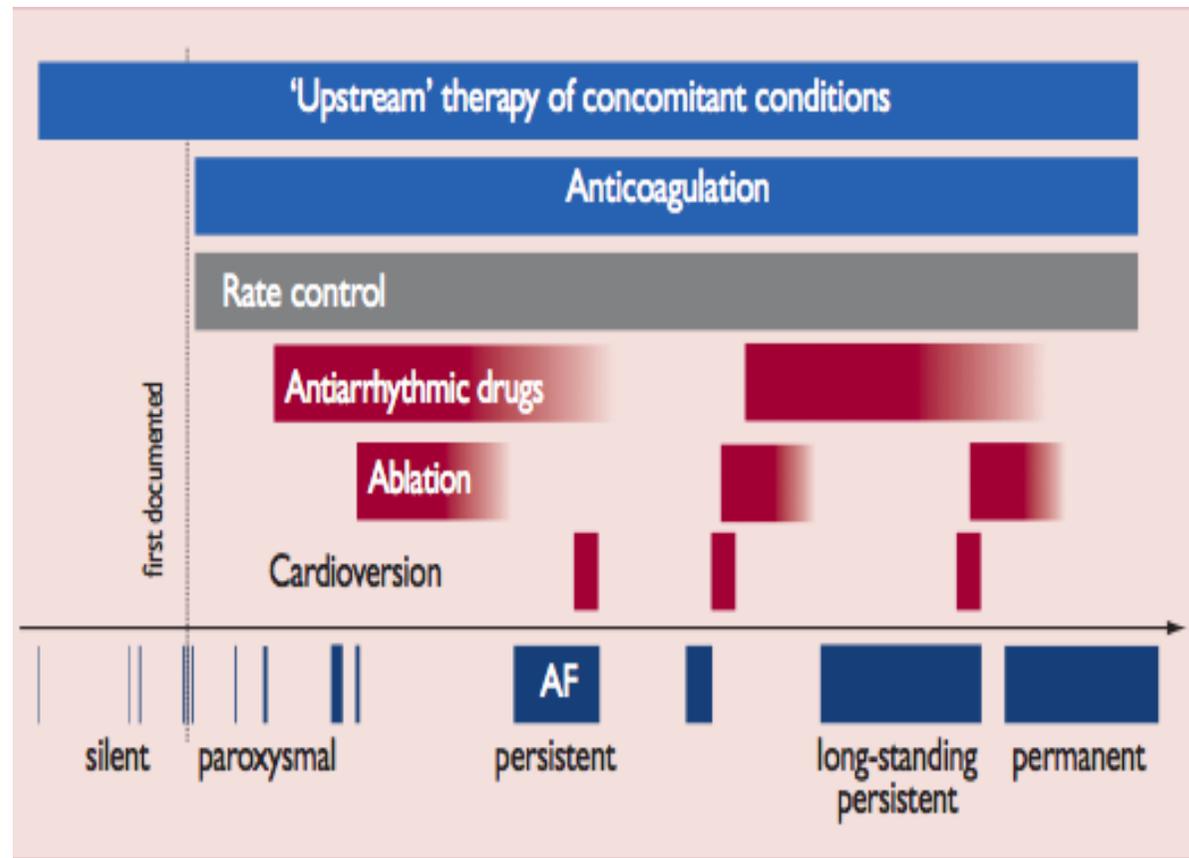
## Coût de la FA





# LES TYPES DE FA

- FA SILENCIEUSE
- FA PAROXYSTIQUE
- FA PERSISTANTE
- FA PERMANENTE

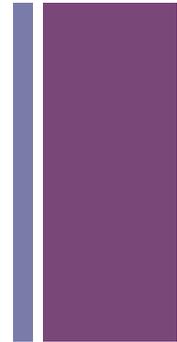




## Un ENJEU MAJEUR : Diminuer les AVC emboliques avec le moins d'hémorragies possibles

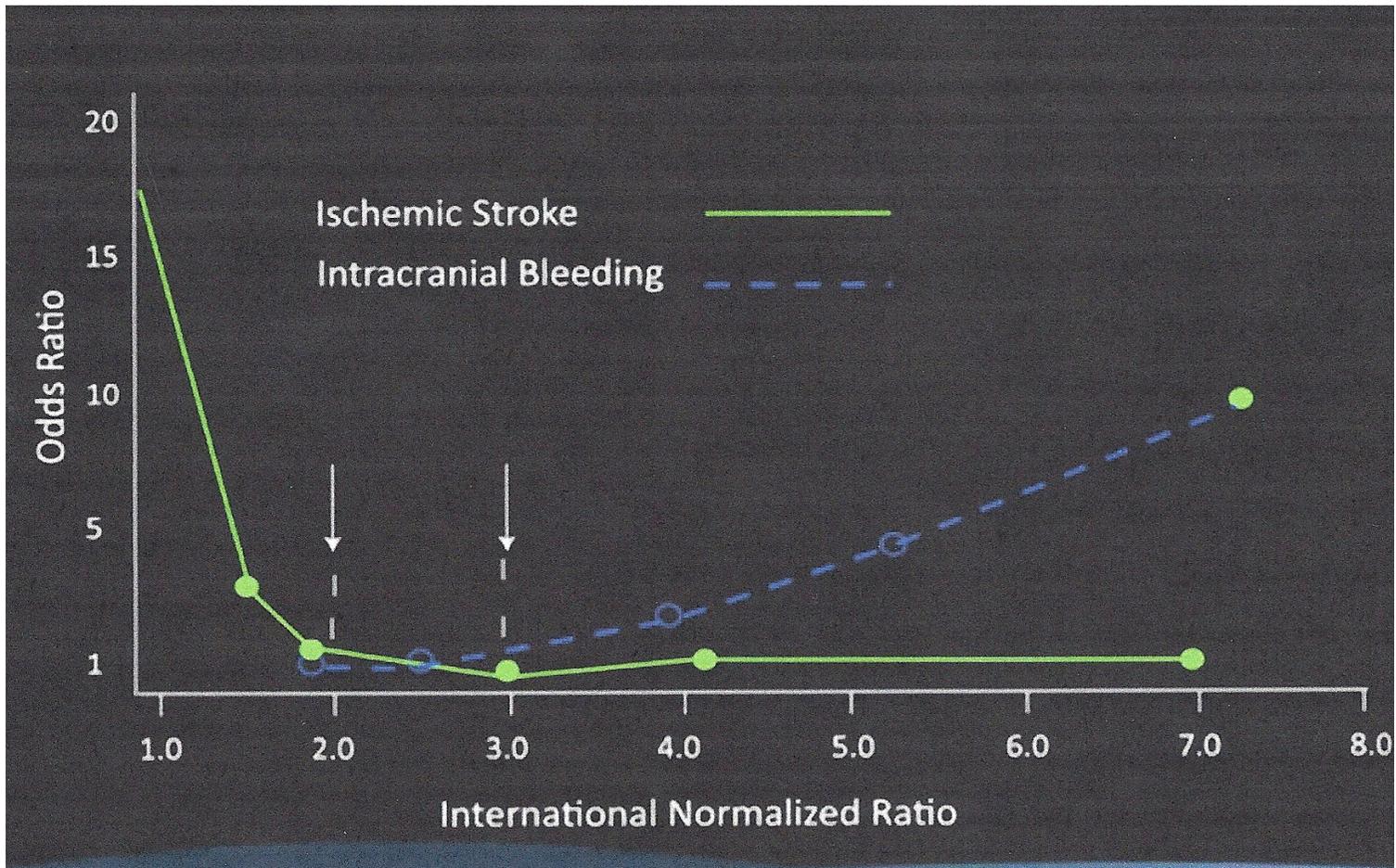
- 1 AVC sur 5 est dû à la FA
- La FA « silencieuse » est à l'origine d'AVC cryptogénétiques
- Même risque embolique pour la FA paroxystique que pour la FA permanente ou persistante : X5 le risque d'AVC
- Sans anticoagulant, 1 patient par an sur 20 en FA aura un AVC
- 20% de décès chez les patients ayant fait un AVC sur FA
- 60% des patients ayant fait un AVC auront un lourd handicap

**Or l'INR est fréquemment en dehors de la zone cible  
Plus le patient est à risque, moins souvent il est sous AVK**



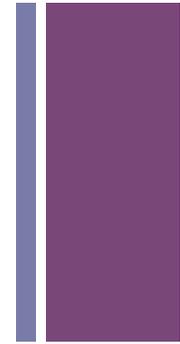
+

# AVC et hémorragie selon INR





# Les scores à calculer dans la FA



- Définir le score de risque embolique
  - CHADS2
  - CHADS2-VASC
  
- Définir le score de risque hémorragique:
  - HASBLED



# SCORES de RISQUE d'AVC

CHADS 2	
Insuffisance cardiaque	1
HTA	1
Age $\geq$ 75 ans	1
Diabète	1
ATC d'AVC, AIT, Embolie systémique	2
<b>SCORE</b>	<b>6</b>

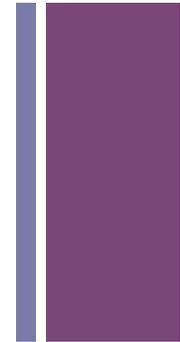
Gage B.JAMA 2001;285:2864-70

Si CHADS2 < 2 : calculer CHADS2Vasc

CHADS2Vasc	Score
IC ou dysfonction VG (FE<40%)	1
HTA	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
Atc d'AVC/AIT/ Embolie Systémique	2
Maladie Vasculaire	1
Age: 65 ans à 74ans	1
Sexe Féminin	1
Score maximal	9



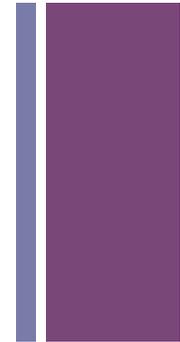
## Score de CHADS2 et risque d'AVC



Score CHADS2	Nombre de patients	Risque ajusté d'AVC IC à 95%
0	120	1,9 (1,2-3,0)
1	463	2,8 (2,0-3,8)
2	523	4,0 (3,1-5,1)
3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)



## Score de CHADS2-VASC et risque d'AVC

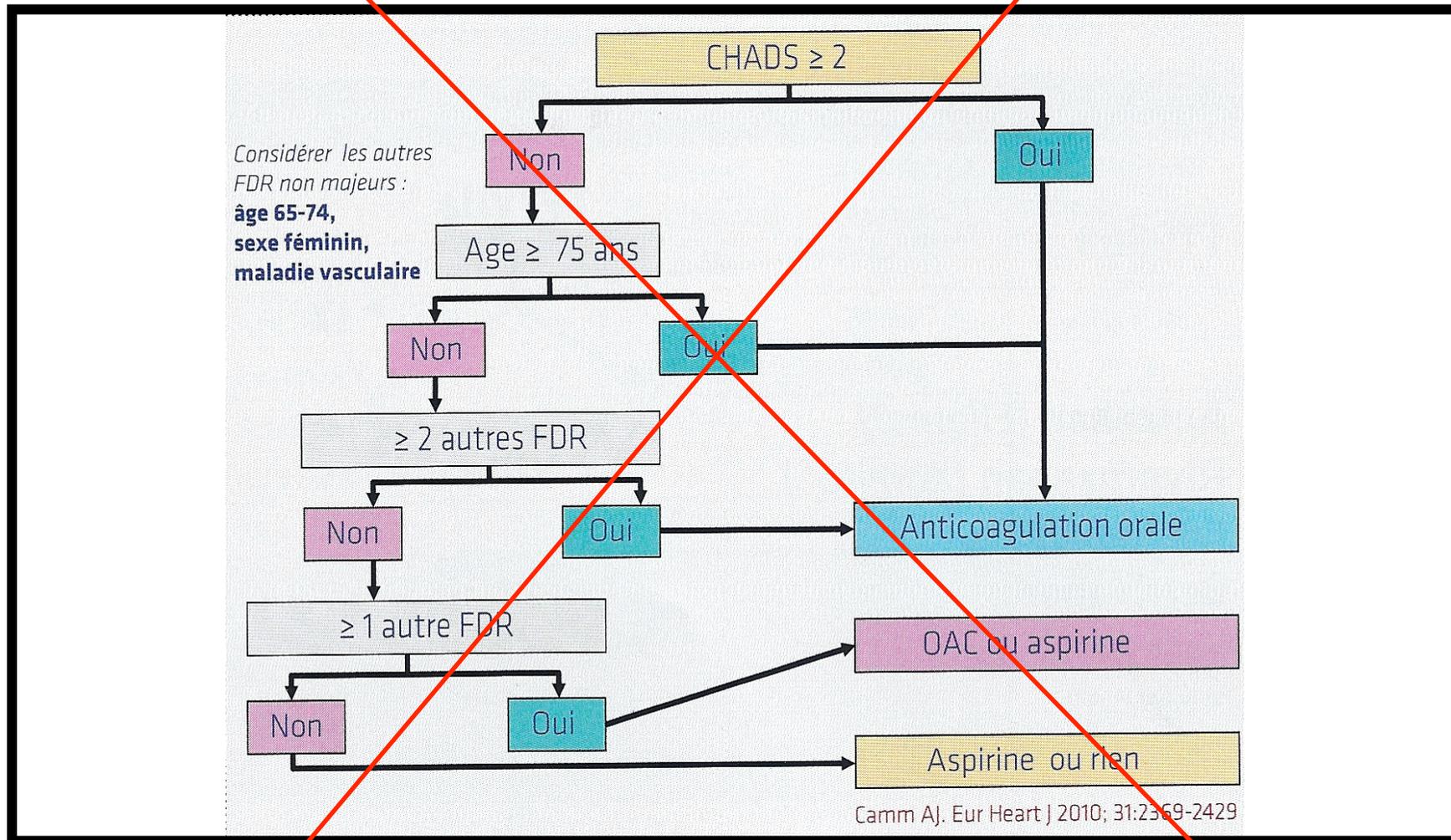


Score de CHADS2-VASC	Nb de patients	Risque d'AVC (%/an)
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

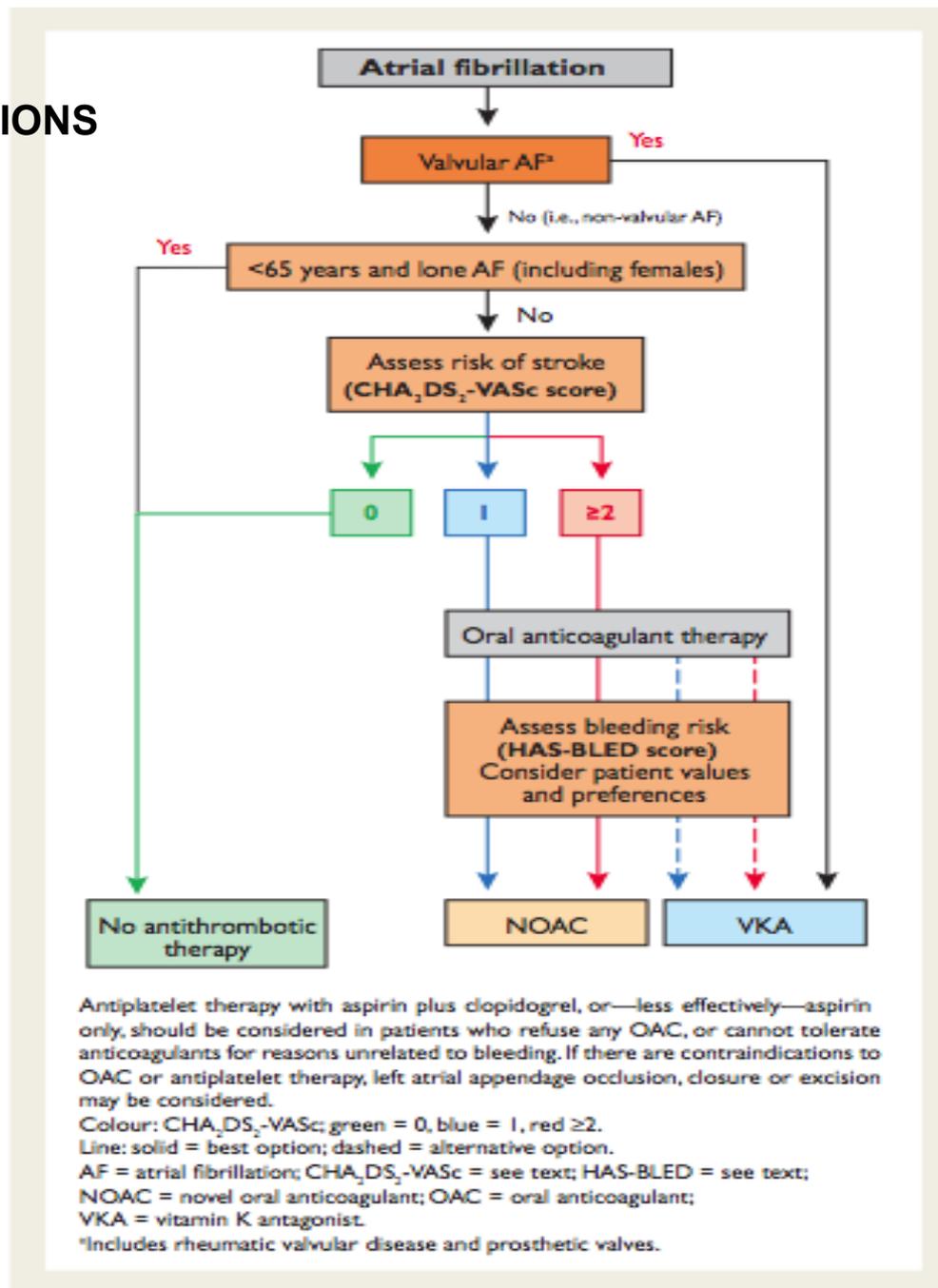


# Diagramme d'utilisation des Anticoagulants dans la prévention des AIT dans la FA

## Recommandations ESC 2010



# RECOMMENDATIONS ESC 2012



+

## ESC 2012

### CHA2DS2-VASC



**SCORE = 0 (IA)**  
(sujet < 65 ans sans FR)  
**SCORE = 1**  
**en raison du sexe féminin**  
**(IIaB)**

**Ni ANTICOAGULANT**  
**Ni ASPIRINE**

**SCORE ≥ 1 (IA)**

**ANTICOAGULANT \***  
(AVK ou NOAC)

\* Sauf refus du patient. Dans ce cas prescrire plutôt Aspirine + Clopidogrel qu'Aspirine seule



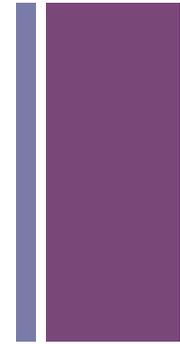
# Facteurs de Risque Hémorragique

HAS-BLED	Facteur de Risque	Score
H	HTA	1
A	Anomalie fonction rénale ou hépatique	1 ou 2
S	Accident vasculaire cérébral	1
B	Hémorragie	1
L	INR labile	1
E	Age > 65 ans	1
D	Médicaments ou alcool	1 ou 2
TOTAL		9

**Attention si score HASBLED  $\geq$  3**



## NOAC, STENTS et SCA

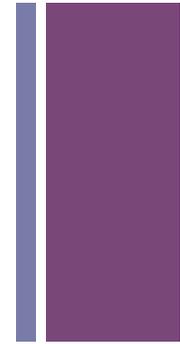


- Aucune recommandation actuelle pour l'utilisation de NOAC en cas de pose de stents nus ou actifs lors d'une angioplastie programmée chez un patient en FA
- Aucune recommandation actuelle pour l'utilisation des NOAC dans le cadre d'un SCA chez un patient en FA

**Dans ces cas : appliquer les recommandations de 2010**



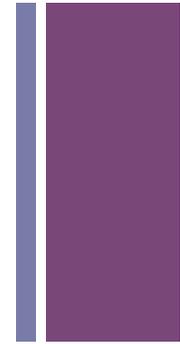
# SUJETS à RISQUE



- Sujets âgés
- Insuffisants rénaux : clearance  $< 30$  ml/mn
- Patients de faible poids  $< 50$  kg
- Patients prenant des antiagrégants plaquettaires, des AINS...
- Terrain à risque hémorragique

+

# Les grandes études dans la FA



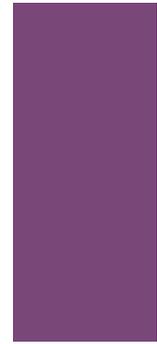
- Versus ASPIRINE
- Versus AVK



## APIXABAN versus ASPIRINE

### Etude AVERROES

- Etude multicentrique randomisée, en double aveugle
- 5600 patients en FA à haut risque ( CHADS moyen à 2,1) chez lesquels les AVK ont été récusés
- Apixaban 5 mg x 2/j versus aspirine 81 à 324 mg
- Critère principal: AVC ou embolie systémique
- Arrêt prématuré de l'essai du fait de la supériorité de l'Apixaban





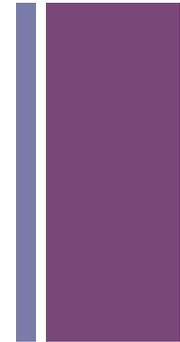
## Averroes : Apixaban versus Aspirine

Evénements	Taux annuel d'événements Apixaban <i>versus</i> aspirine				
	Apixaban	Aspirine	RR	IC 95 %	p
<b>AVC ou embolie périphérique</b>	1,6	3,6	0,46	0,33-0,64	< 0,001
<b>AVC</b>	1,5	3,3	0,48	0,34-0,68	< 0,001
• Ischémique	1,1	2,9	0,38	0,26-0,56	< 0,001
• Hémorragique	0,2	0,2	1,01	0,38-2,68	0,99
• Indéterminé	0,2	0,1	1,99	0,60-6,62	0,26
<b>Embolie périphérique</b>	< 0,1	0,4	0,15	0,03-0,69	0,01



## ESSAIS CLINIQUES: NOAC versus Warfarine

- 3 Essais versus Warfarine
  - Dabigatran : Etude RE-LY
  - Apixaban : Etude ARISTOTLE
  - Rivaroxaban : Etude ROCKET-AF
- Essais de non infériorité dont un seul en ouvert a testé 2 doses (RE-LY) avec la possibilité d'évaluer la supériorité si le critère de non infériorité était satisfait
- Populations homogènes , sauf pour Rocket-AF où 2/3 des patients étaient en prévention secondaire
- Critère principal de jugement: survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique.
- Critères secondaires: AVC, embolie systémique et décès
- Critère principal de tolérance : hémorragie majeure





## Grandes Etudes versus la Warfarine

### Caractéristiques cliniques

	RE-LY (Dabigatran)	ARISTOTLE (Apixaban)	ROCKET-AF (Rivaroxaban)
<b>Nombre de patients</b>	18 113	18 201	14 264
<b>Age (ans)</b>	72 ± 9	70 [63-76]	73 [65-78]
<b>Femmes</b>	36 %	35 %	40 %
<b>Score de CHADS2 ≥ 3</b>	32 %	30 %	87 %
<b>AVK naïfs</b>	50 %	43 %	38 %
<b>FA paroxystique</b>	33 %	15 %	18 %
<b>Antécédents d'AVC/AIT</b>	20 %	19 %	55 %**
<b>Diabète</b>	23 %	25 %	40 %
<b>Antécédents d'insuffisance cardiaque</b>	32 %	35 %	62 %
<b>Hypertension</b>	79 %	87 %	91 %

*\*Preliminary data \*\*includes prior systemic embolism*

# Study design and inclusion

	<b>ROCKET AF<sup>1</sup></b>	<b>RE-LY<sup>2</sup></b>	<b>ARISTOTLE<sup>3,6</sup></b>
<b>No. of patients</b>	14,264	18,113	18,201
<b>Statistical objective</b>	Non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority
<b>No. study arms</b>	2	3	2
<b>Study drug</b>	Double-blind rivaroxaban	Two doses of double-blind dabigatran	Double-blind apixaban
<b>Control</b>	Double-blind <u>warfarin</u> (INR 2–3)	<b>Open-label</b> <u>warfarin</u> (INR 2–3)	Double-blind warfarin (INR 2–3)
<b>AF type of pts included</b>	Non-valvular	Non-valvular	<b>All except mechanical valves</b>

1. Patel MR *et al*, 2011; 2. Connolly SJ *et al*, 2009; 3. Lopes RD *et al*, 2010;  
4. Connolly SJ *et al*, 2011; 5. Ruff CT *et al*, 2010; 6. Granger CB *et al*, 2011.

# Inclusion criteria: risk factors

## ROCKET AF<sup>1</sup>

### Rivaroxaban

Prior stroke/TIA or systemic embolism

Or  $\geq 2$  of the following:\*

- CHF or LVEF  $\leq 35\%$
- Hypertension
- Age  $\geq 75$  years
- Diabetes mellitus

## RE-LY<sup>2</sup>

### Dabigatran

$\geq 1$  of the following:

- Prior stroke/TIA or systemic embolism
- Symptomatic CHF or LVEF  $\leq 40\%$
- Age  $\geq 75$  years
- Age  $\geq 65$  years and one of the following:
  - i. Diabetes mellitus
  - ii. CAD
  - iii. Hypertension

## ARISTOTLE<sup>3,6</sup>

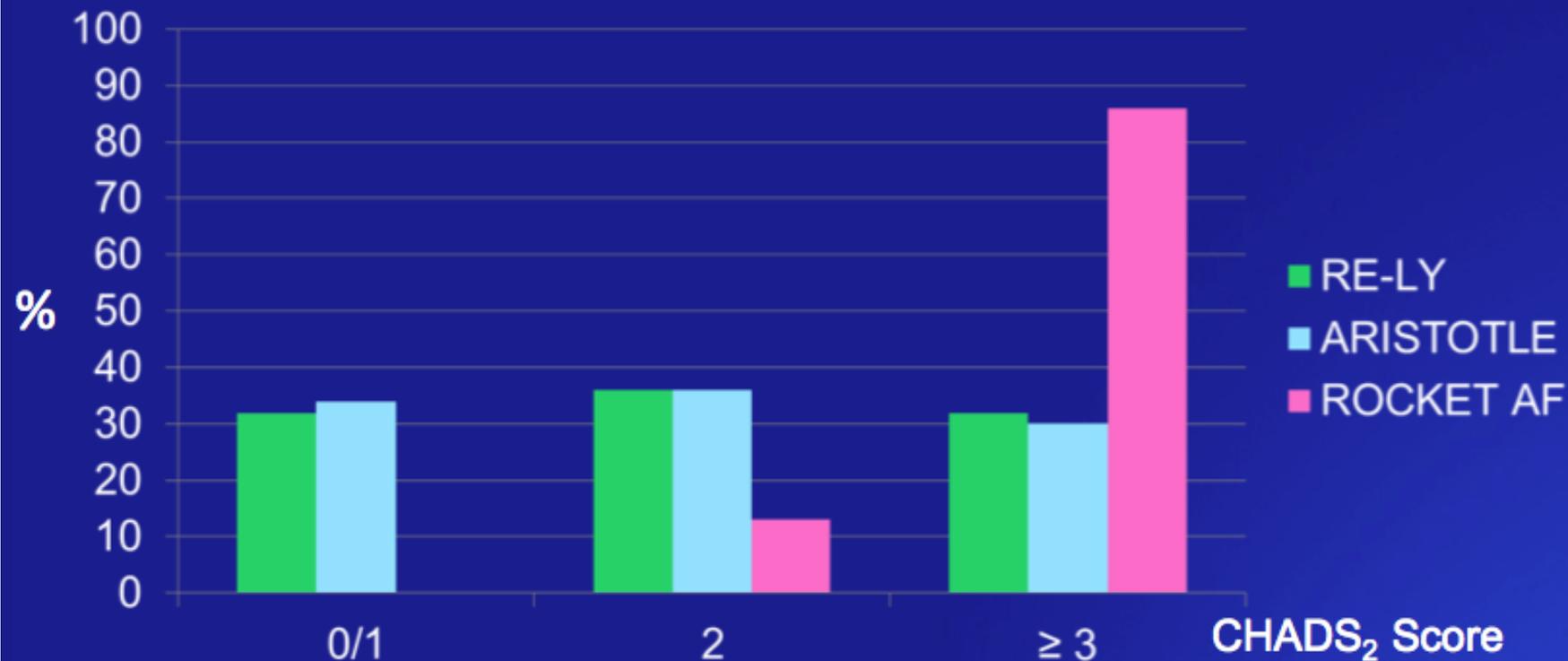
### Apixaban

$\geq 1$  of the following:

- Prior stroke/TIA or systemic embolism
- Age  $\geq 75$  years
- Symptomatic CHF or LVEF  $\leq 40\%$
- Diabetes mellitus
- Hypertension requiring pharmacological treatment

\* Enrolment of patients without prior stroke, TIA, or systemic embolism and only two factors capped at 10%

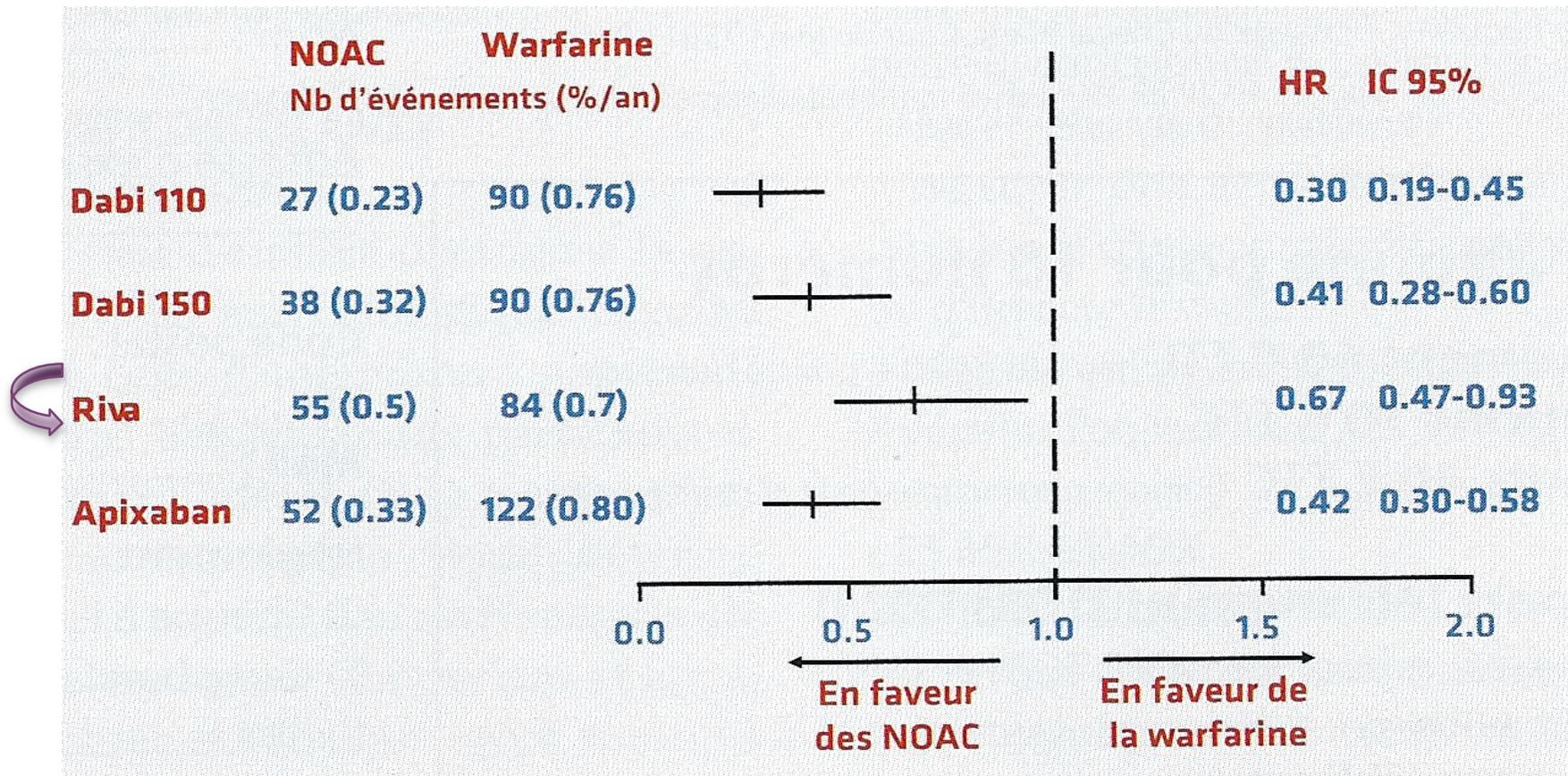
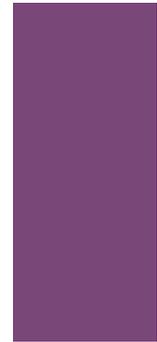
# CHADS<sub>2</sub> Distribution Across Trials



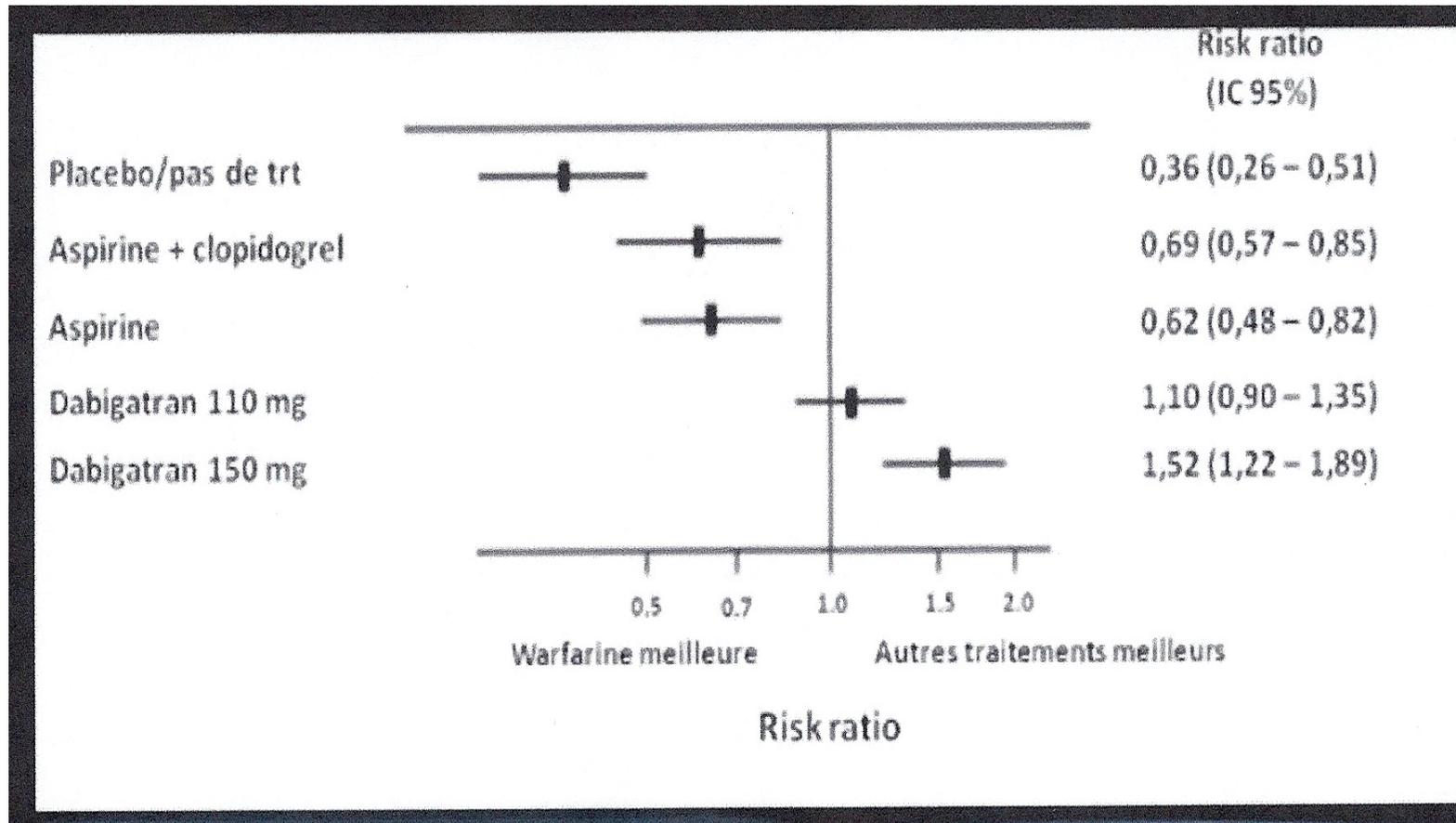
- **Dabigatran and apixaban: evaluated across a spectrum of stroke risk categories**
- **Rivaroxaban: evaluated in patients at high risk of stroke**

+

# Hémorragies intracrâniennes



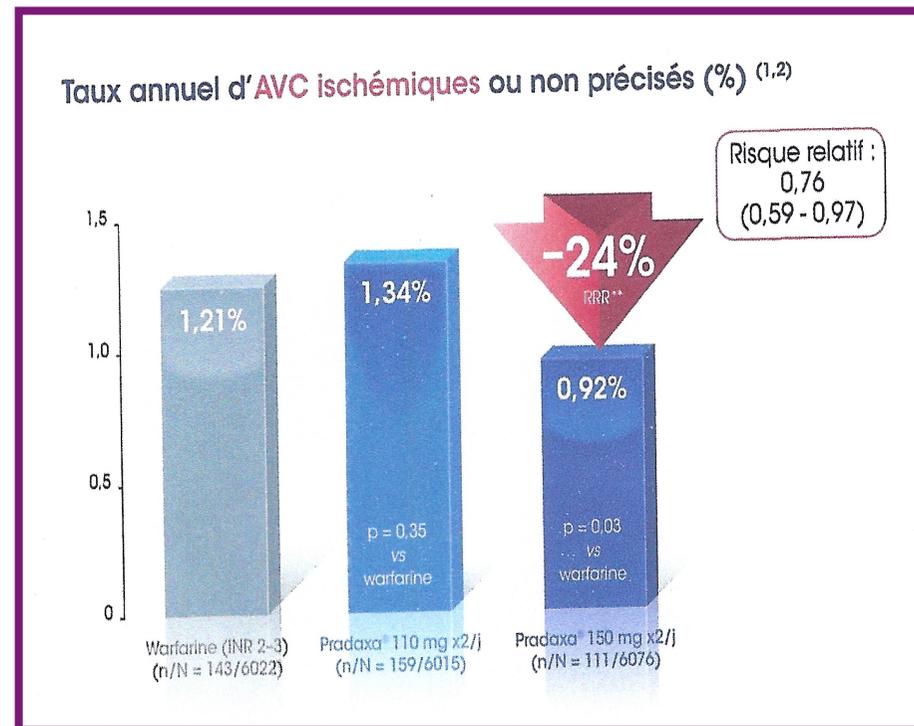
# + Bénéfice relatif du Dabigatran versus les AVK





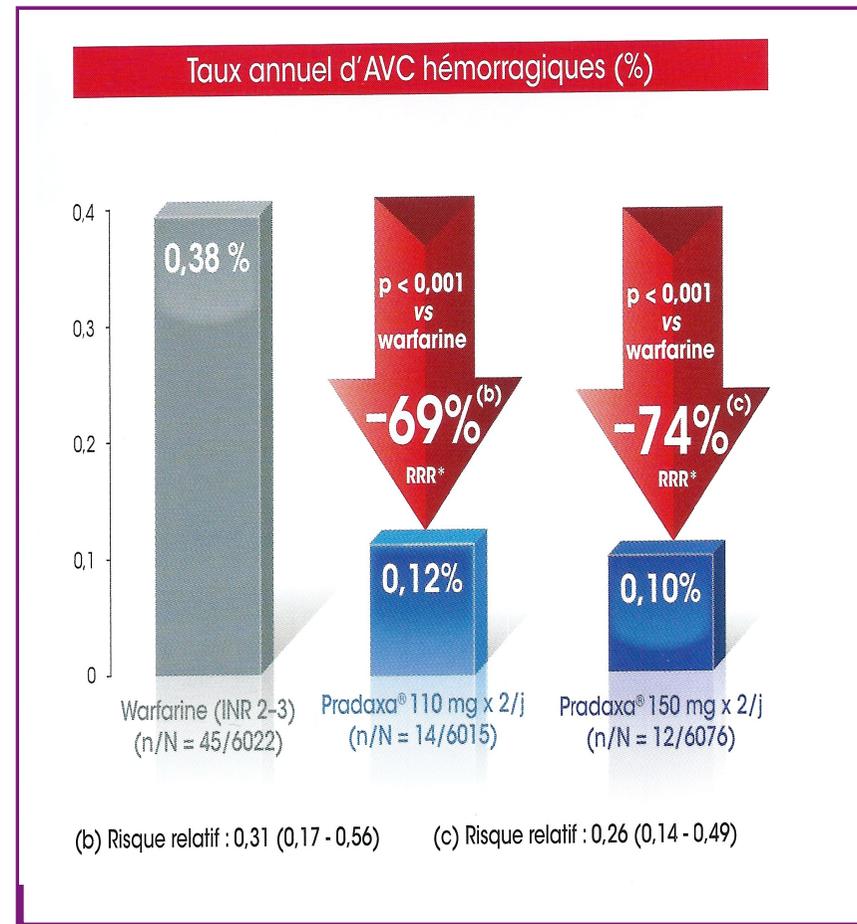
# Dabigatran et AVC ischémiques

- Diminution de 24% du risque relatif d'AVC ischémique avec Pradaxa 150 mg 2x/j par rapport à la Warfarine
- Effet identique pour Pradaxa 110 mg 2x/j et Warfarine



# + AVC hémorragiques dans RE-LY

- Moins d'AVC hémorragiques sous Pradaxa 110 et 150 mg par rapport à la Warfarine  $p < 0.001$

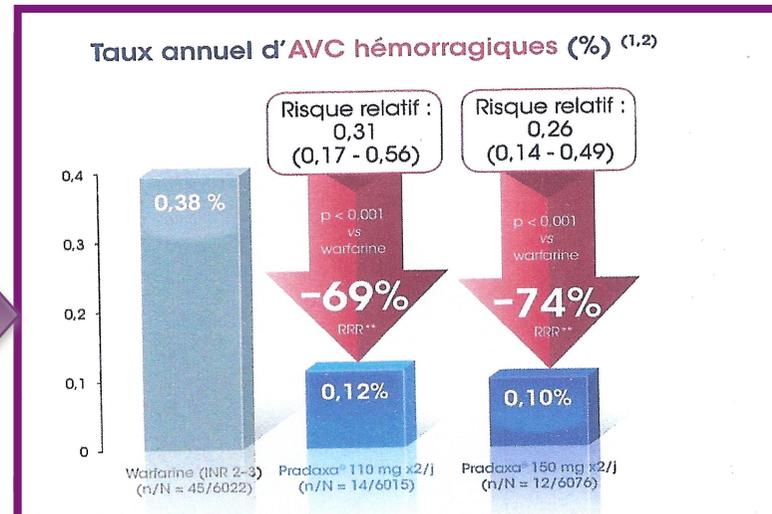




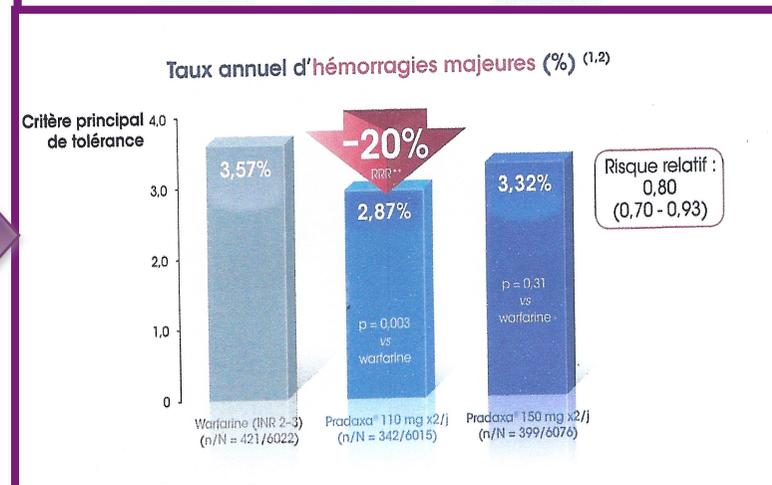
# Dabigatran:

## AVC hémorragiques et hémorragies majeures

- Moins d'AVC hémorragiques avec les 2 dosages de Pradaxa versus Warfarine



- Mais réduction de 20% des autres hémorragies majeures seulement sous Pradaxa 110 mg





### ■ Tolérance hémorragique (1,2,3)

Hémorragies  
Gastrointestinales  
majeures

- Warfarine : 1.07 %
- Pradaxa 110 : 1.15 %
- Pradaxa 150 : 1.56 %  
p<0.001

	Pradaxa® 110 mg x 2/j	Pradaxa® 150 mg x 2/j	warfarine	Pradaxa® 110 mg x 2/j vs warfarine	Pradaxa® 150 mg x 2/j vs warfarine
	% /an (n/N)	% /an (n/N)	% /an (n/N)	RR (IC 95%) p	RR (IC 95%) p
<b>Critère principal de tolérance hémorragique et ses composantes</b>					
<b>Hémorragie majeure (critère principal)</b>	<b>2,87</b> (342/6015)	<b>3,32</b> (399/6076)	<b>3,57</b> (421/6022)	<b>0,80</b> (0,70-0,93) 0,003	<b>0,93</b> (0,81-1,07) 0,31
Hémorragie majeure menaçant le pronostic vital	1,24 (147/6015)	1,49 (179/6076)	1,85 (218/6022)	0,67 (0,54-0,82) < 0,001	0,80 (0,66-0,98) 0,03
Hémorragie majeure ne menaçant pas le pronostic vital	1,83 (218/6015)	2,06 (248/6076)	1,92 (226/6022)	0,96 (0,80-1,15) 0,65	1,08 (0,90-1,30) 0,39
Hémorragie intracrânienne	0,23 (27/6015)	0,32 (38/6076)	0,76 (90/6022)	0,30 (0,19-0,45) < 0,001	0,41 (0,28-0,60) < 0,001
<b>Hémorragie majeure gastro-intestinale*</b>	<b>1,15</b> (137/6015)	<b>1,56</b> (188/6076)	<b>1,07</b> (126/6022)	<b>1,08</b> (0,85-1,38) 0,52	<b>1,48</b> (1,18-1,85) < 0,001
<b>Autres critères de tolérance hémorragique</b>					
Hémorragie mineure	13,16 (1566/6015)	14,85 (1787/6076)	16,37 (1931/6022)	0,79 (0,74-0,84) < 0,001	0,91 (0,86-0,97) 0,005
Hémorragie majeure ou mineure	14,74 (1754/6015)	16,56 (1993/6076)	18,37 (2166/6022)	0,78 (0,73-0,83) < 0,001	0,91 (0,85-0,96) 0,002
Hémorragie extracrânienne	2,66 (317/6015)	3,02 (364/6076)	2,84 (355/6022)	0,94 (0,81-1,10) 0,42	1,07 (0,92-1,24) 0,36

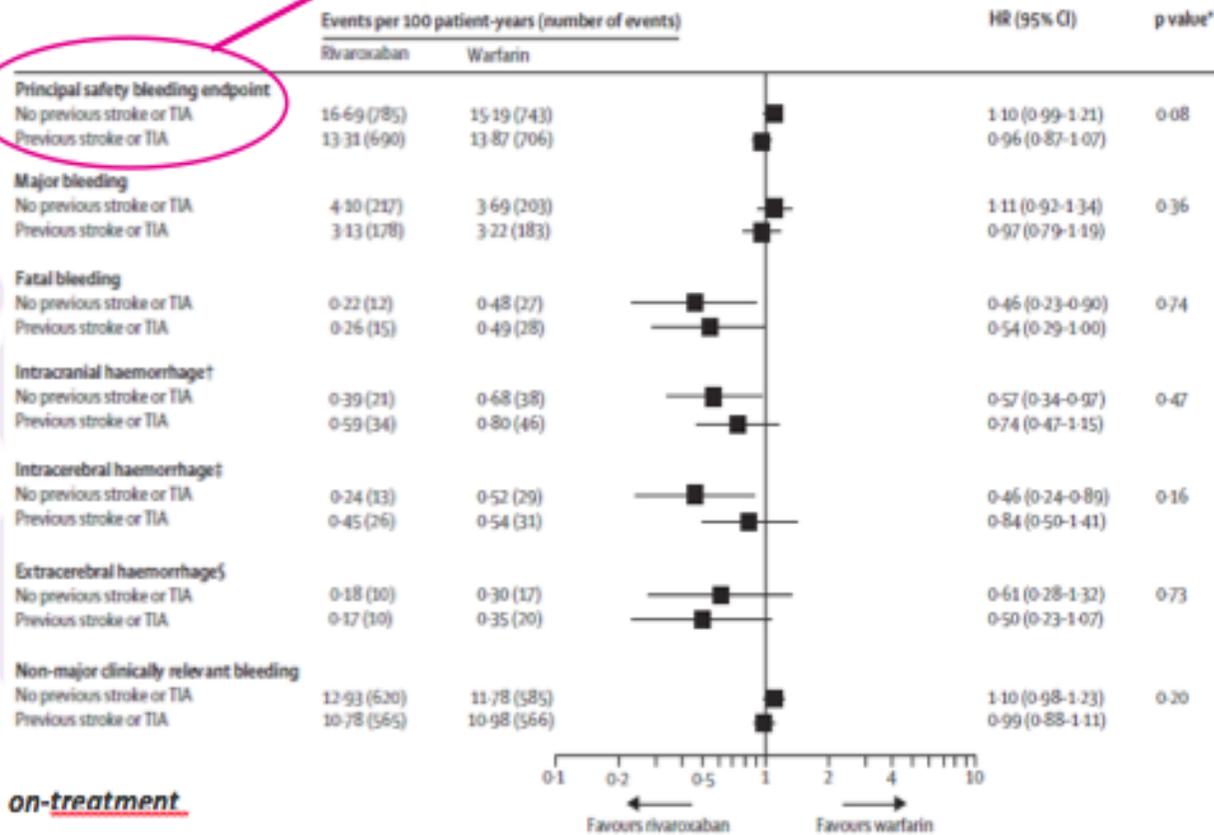


# RIVAROXABAN

## Rocket AF - Prévention secondaire

Safety outcome events

Major + non major clinically relevant bleeding events



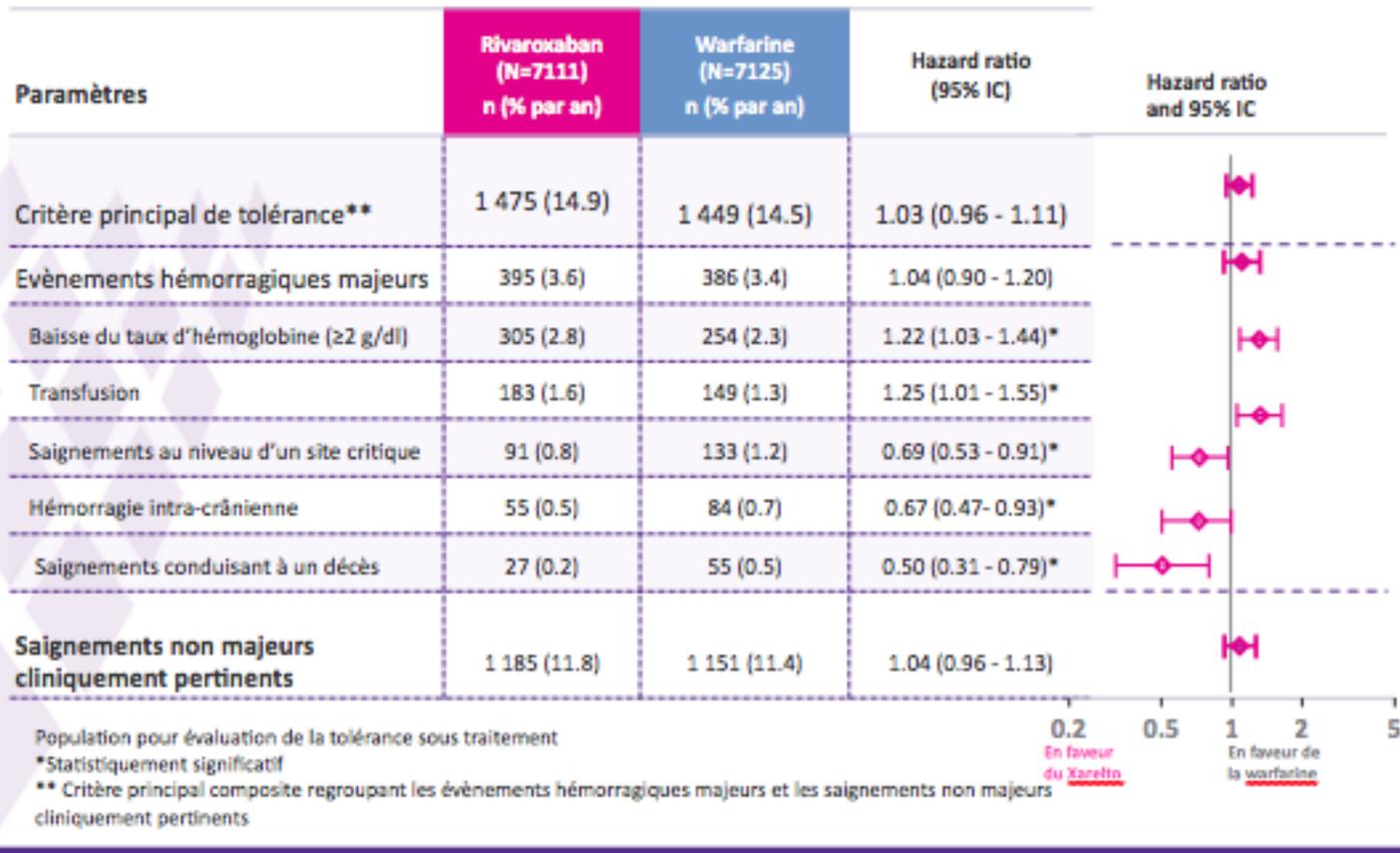
## Rivaroxaban versus AVK

- Autant d'hémorragies importantes
- Moins d'hémorragies fatales
- Moins d'hémorragies intracrâniennes



# RIVAROXABAN

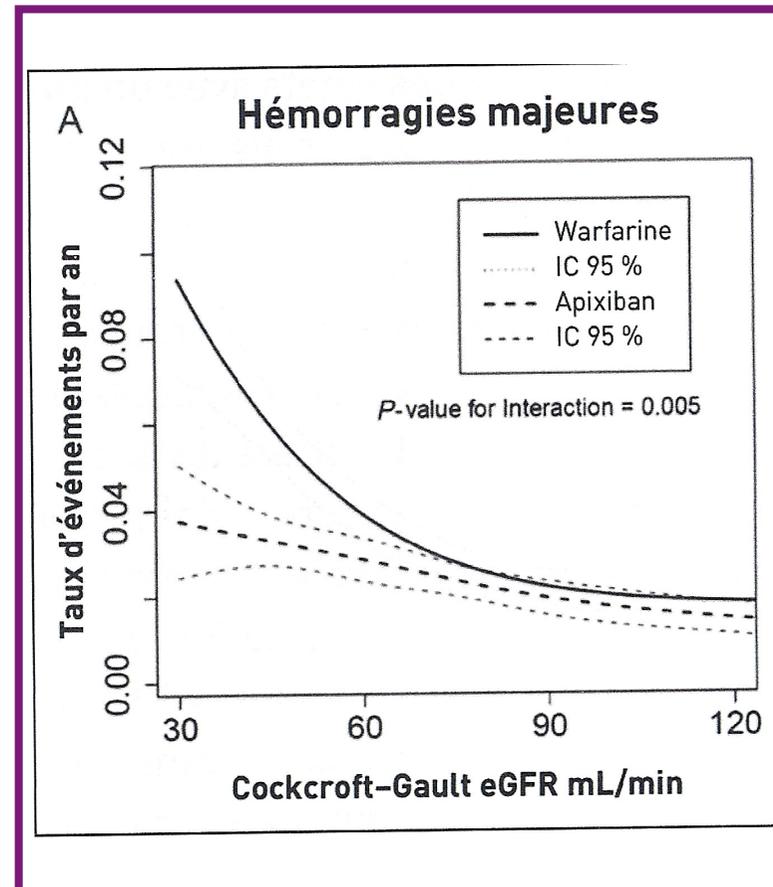
## Tolérance : autres critères Tolérance hémorragique





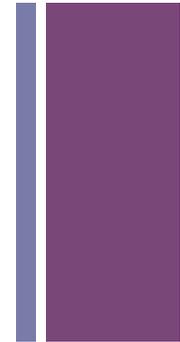
# APIXABAN

- Réduction de 21% du risque embolique versus Warfarine
- Diminution de 11% de la mortalité totale
- Diminution de 31% du risque hémorragique, **ce d'autant plus que la fonction rénale est altérée versus la Warfarine**
- Dose:
  - 5mg 2x/j
  - 2.5 mg si :
    - patients de plus de 80 ans
    - Si poids < 60 kg
    - Si créatininémie > 15 mg/l





# Comment prescrire les NOAC dans la FA



- Précautions à prendre avant la prescription
- Schémas posologiques

## RECOMMANDATION SUR LE DABIGATRAN

### Précautions à prendre à l'initiation du traitement par dabigatran (PRADAXA®) afin de limiter le risque de survenue d'accidents hémorragiques

**Avant d'initier un traitement par dabigatran**, une attention particulière doit être portée sur les points suivants :

☞ **Quelle est l'indication de ce traitement ?**

Ce médicament a l'AMM en France pour :

- la fibrillation atriale (Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique)
- la prophylaxie de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique majeure

☞ **Le patient est-il sous AVK ?**

Si **OUI**, attention au relais :

- Avant de commencer dabigatran, interrompre le traitement par AVK et monitorer l'INR.
- **NE PAS COMMENCER** le traitement par dabigatran tant que l'INR n'est pas <2.

☞ **Quelle est la fonction rénale du patient ?**

- la fonction rénale doit être évaluée sur la base de la clairance de la créatinine calculée avec la formule de **Cockcroft et Gault** (les seuils de clairance estimés par la formule MDRD n'ayant pas été validés lors des études cliniques)

$$Cl\ Cr = \frac{(140 - Age) \times Poids \times k}{7,2 \times [Cr]}$$

$$k = 1 \text{ chez l'homme}$$
$$k = 0,82 \text{ chez la femme}$$

- Si  $Cl\ Cr < 30$  mL/min : **dabigatran ne doit pas être prescrit**
- Si  $30\text{ mL/min} < Cl\ Cr < 50$  mL/min : la posologie doit être abaissée à 110mg 2x/j

☞ **Le patient a-t-il des facteurs de risque hémorragiques surajoutés ?**

Évaluation sur la base du score de HAS-BLED (en annexe)

☞ **Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses délétères** (AINS, antiplaquettaires, médicaments interférant avec le métabolisme du dabigatran)

☞ **Le patient a-t-il déjà eu des problèmes de compliance ?**

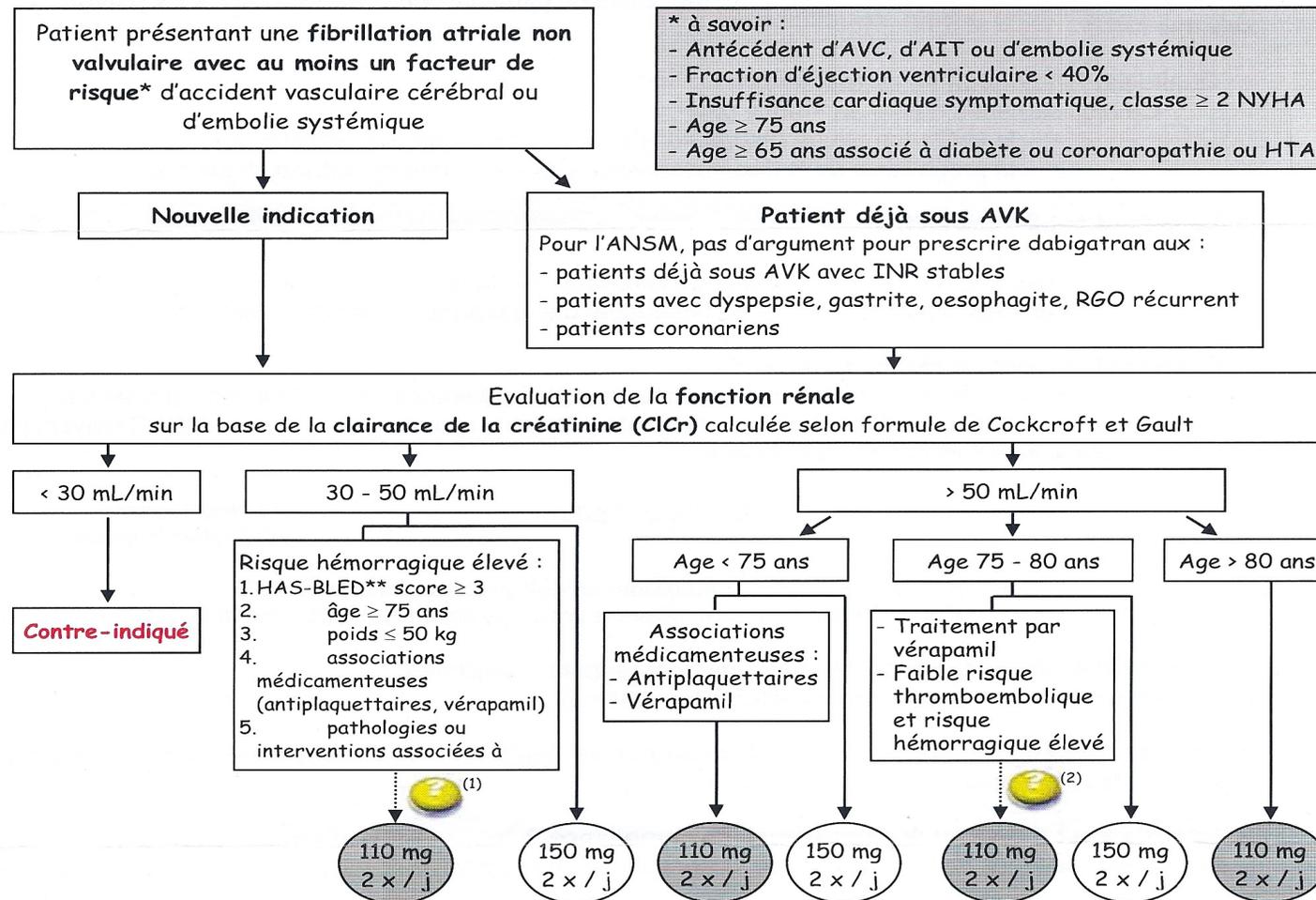
Étant donnée l'absence de suivi biologique, l'appréciation de la compliance est plus délicate qu'avec les AVK

☞ **Attention particulière sur le schéma posologique**

Insister sur le schéma en 2 prises par jour pour la FA, en particulier pour les patients initialement sous AVK (habitué à une prise par jour) ou les patients ayant reçu ce traitement précédemment dans le cadre d'une thromboprophylaxie (schéma posologique différent 2 gélules en 1 prise)



# Posologie du Dabigatran dans la FA selon les caractéristiques du patient



(1) : Réévaluation du bénéfice/risque d'un traitement par dabigatran

(2) : - Traitement par vérapamil → Posologie de 110 mg 2 x / jour

- Faible risque thromboembolique et risque hémorragique élevé → Envisager une posologie de 110 mg 2 x / jour

## RECOMMANDATION SUR LE RIVAROXABAN

### Précautions à prendre à l'initiation du traitement par rivaroxaban (XARELTO®) afin de limiter le risque de survenue d'accidents hémorragiques

**Avant d'initier un traitement par rivaroxaban**, une attention particulière doit être portée sur les points suivants :

#### ☞ Quelle est l'indication de ce traitement ?

Ce médicament a l'AMM en France pour :

- la fibrillation atriale (Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique)
- le traitement de la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire
- la prophylaxie de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique majeure

#### ☞ Le patient est-il sous AVK ?

Si **OUI**, attention au relais :

- Avant de commencer rivaroxaban, interrompre le traitement par AVK et monitorer l'INR.
- **NE PAS COMMENCER** le traitement par dabigatran tant que l'INR n'est pas <3.

#### ☞ Quelle est la fonction rénale du patient ?

- la fonction rénale doit être évaluée sur la base de la clairance de la créatinine calculée avec la formule de **Cockcroft et Gault** (les seuils de clairance estimés par la formule MDRD n'ayant pas été validés lors des études cliniques)

$$Cl\ Cr = \frac{(140 - Age) \times Poids \times k}{7,2 \times [Cr]}$$

*k = 1 chez l'homme*

*k = 0,82 chez la femme*

- Si  $Cl\ Cr < 15\text{mL/min}$  : **rivaroxaban ne doit pas être prescrit**
- Si  $15\text{mL/min} < Cl\ Cr < 50\text{mL/min}$  la posologie doit être abaissée à 15mg/j

#### ☞ Le patient a-t-il des facteurs de risque hémorragiques surajoutés ?

- évaluation sur la base du score de HAS-BLED (en annexe)

☞ **Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses délétères** (AINS, antiplaquettaires, médicaments interférant avec le métabolisme du rivaroxaban)

#### ☞ Le patient a-t-il déjà eu des problèmes de compliance ?

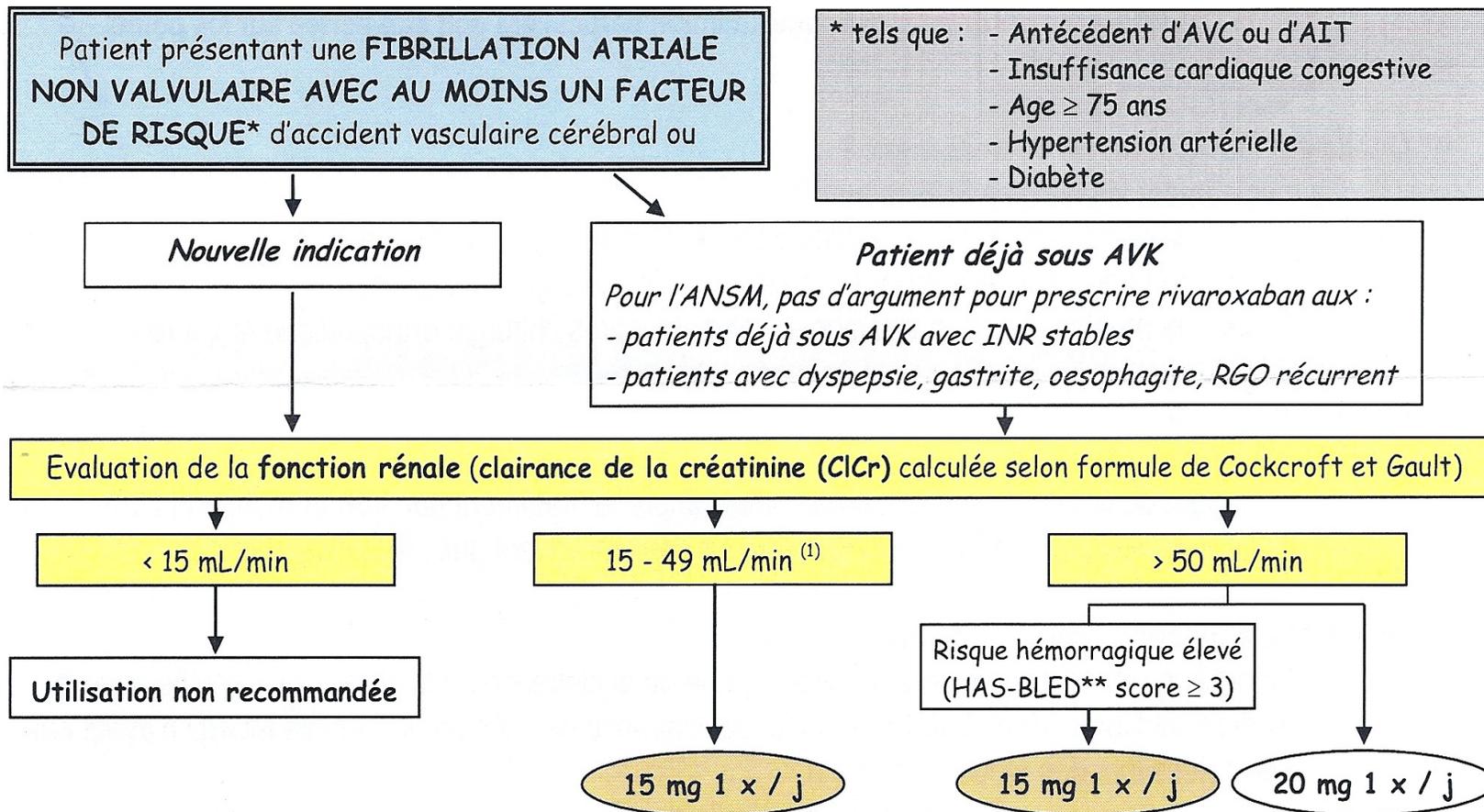
Etant donnée l'absence de suivi biologique, l'appréciation de la compliance est plus délicate qu'avec les AVK

#### ☞ **Attention particulière sur le schéma posologique**

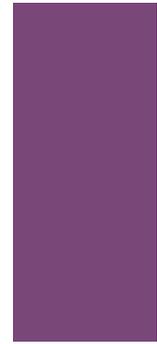
Les schémas posologiques sont différents en fonction de l'indication (FA ou MTEV) et de la période de traitement.



# Posologie du Rivaroxaban dans la FA selon les caractéristiques du patient



+



# LES NOAC dans la MTV



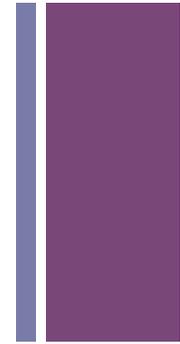
## Les Indications des NOAC dans la MTV

- **RIVAROXABAN, DABIGATRAN 75 et 110 mg et APIXABAN :**
  - Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou
  
- **RIVAROXABAN :**
  - Traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire
  - Prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie de la hanche et du genou chez l'adulte
  - Embolie pulmonaire non grave de l'adulte ( AMM non obtenue)



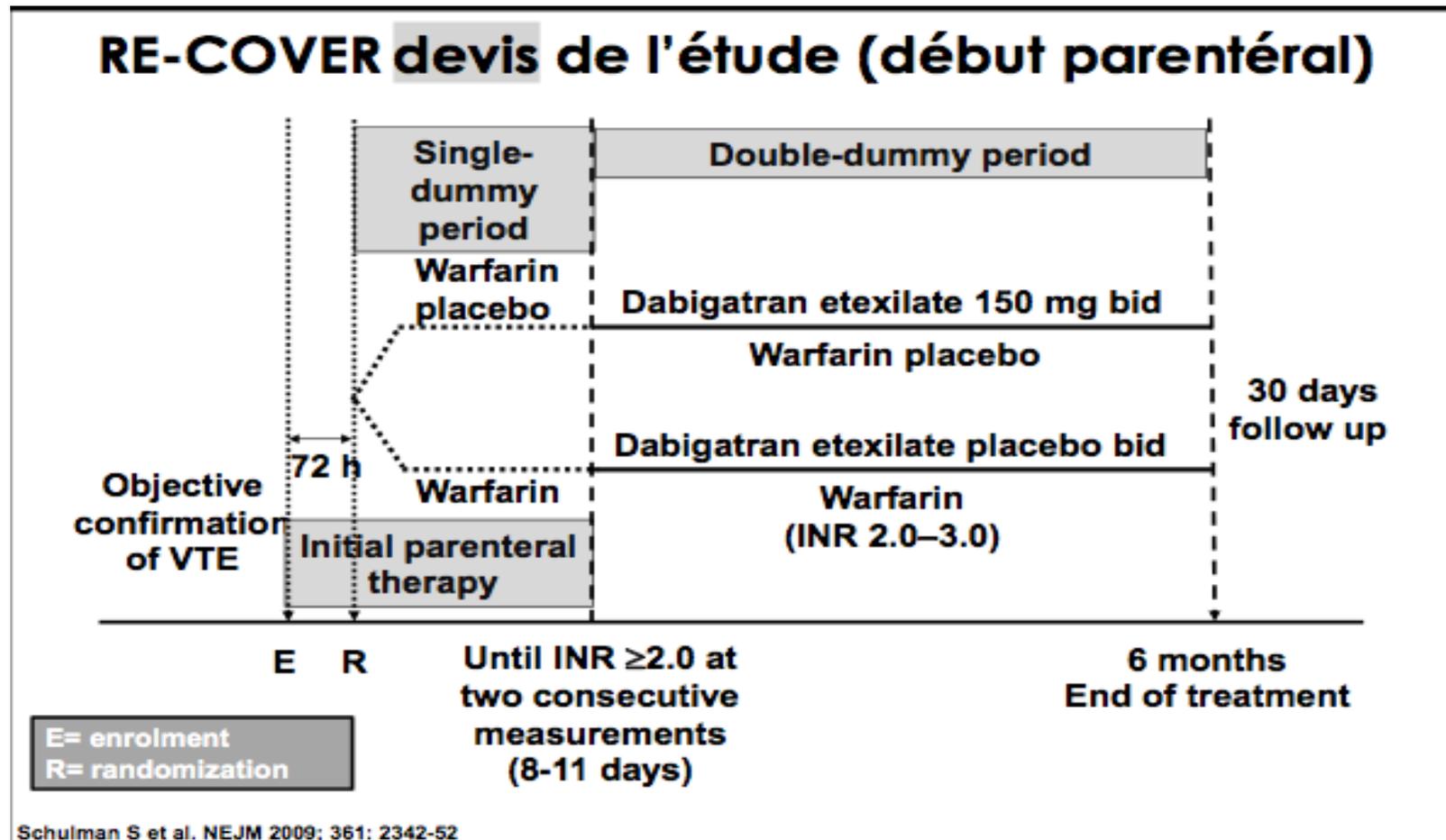
# NOAC dans la MTV

- DABIGATRAN : Etude RECOVER
  
- RIVAROXABAN :
  - Etude EINSTEIN-DVT ( Etude versus warfarine)
  - Etude EINSTEIN EXTENSION ( Etude contre placebo)
  - Etude EINSTEIN PE dans l'embolie pulmonaire non grave
  
- APIXABAN:
  - Etudes ADVANCE 1,2,et 3 ( versus Enoxaparine)
  - Etude ADOPT ( versus énoxaparine et placebo)
  - Etude AMPLIFY (versus énoxaparine et warfarine) et AMPLIFY-EXTEND ( versus placebo)

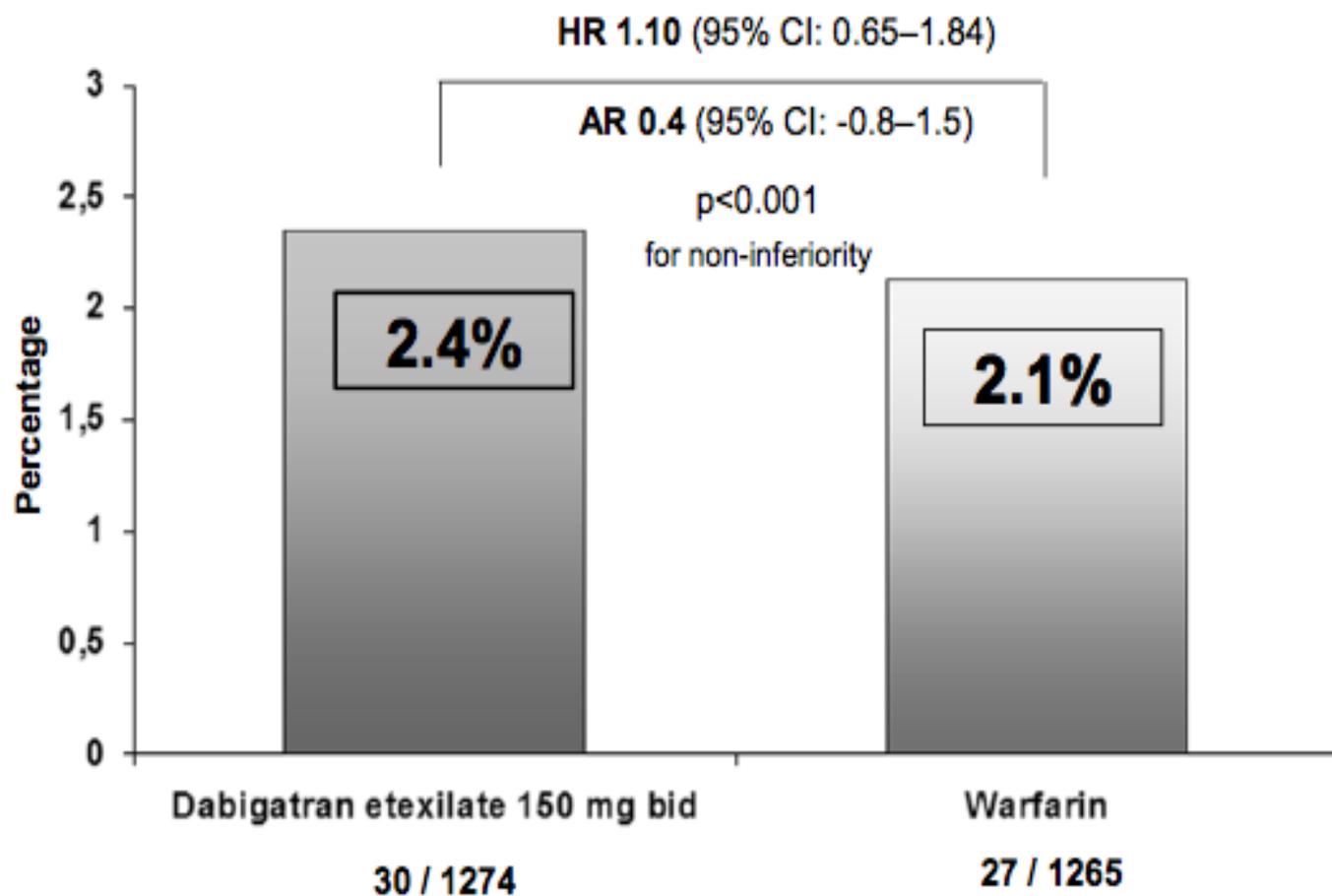




# DESIGN DE RE-COVER

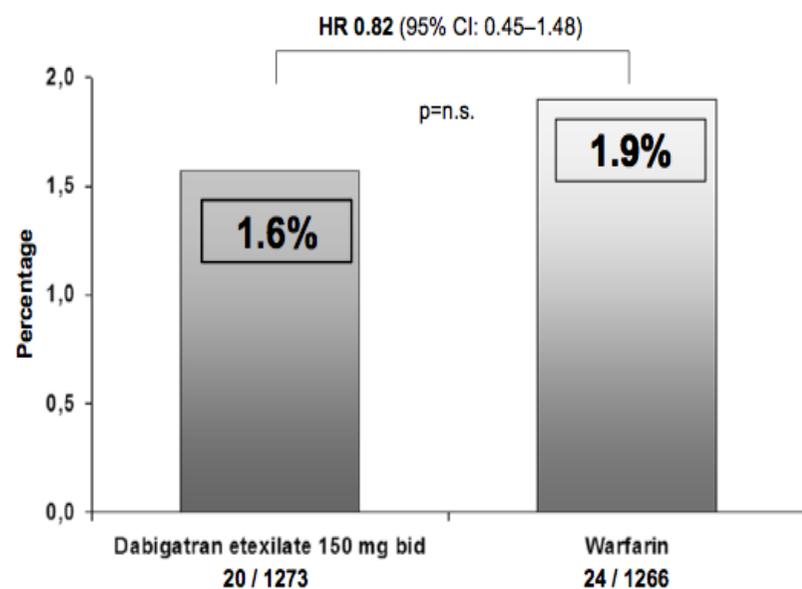


## RE-COVER: Non-infériorité pour TEV ou mortalité





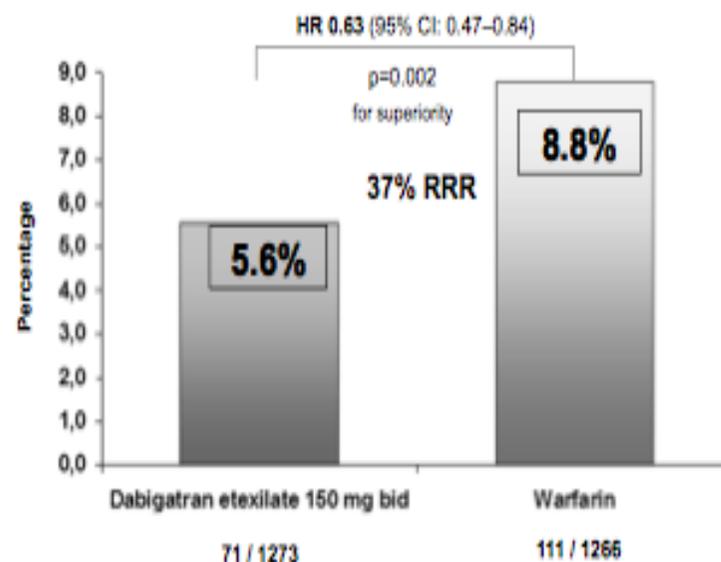
### RE-COVER: Saignements majeurs



Schulman S et al. NEJM 2009; 361: 2342-52

### RE-COVER

Saignements majeurs / saignements cliniquement significatifs



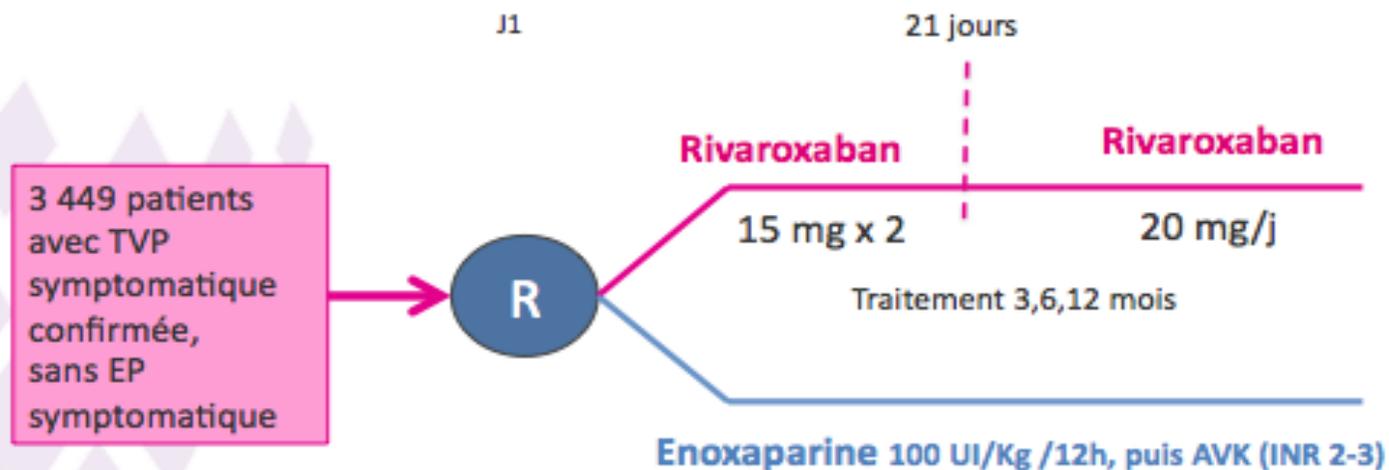
Schulman S et al. NEJM 2009; 361: 2342-52



# RIVAROXABAN

## EINSTEIN DVT - Méthodologie : Schéma thérapeutique (1)

Etude de non-infériorité, randomisée, en ouvert



(1) The EINSTEIN Investigators. Oral [Rivaroxaban](#) for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 ; 363(26) : 2499-510.



# EINSTEIN-DVT

## Critères de jugement

### Critère principal d'efficacité

- ◆ Récidive d'événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques (ETEVS) : thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP), conduisant ou non à un décès

### Critère principal de tolérance

- ◆ Critère composite regroupant les événements hémorragiques majeurs et les saignements non majeurs cliniquement pertinents

### Critère secondaire

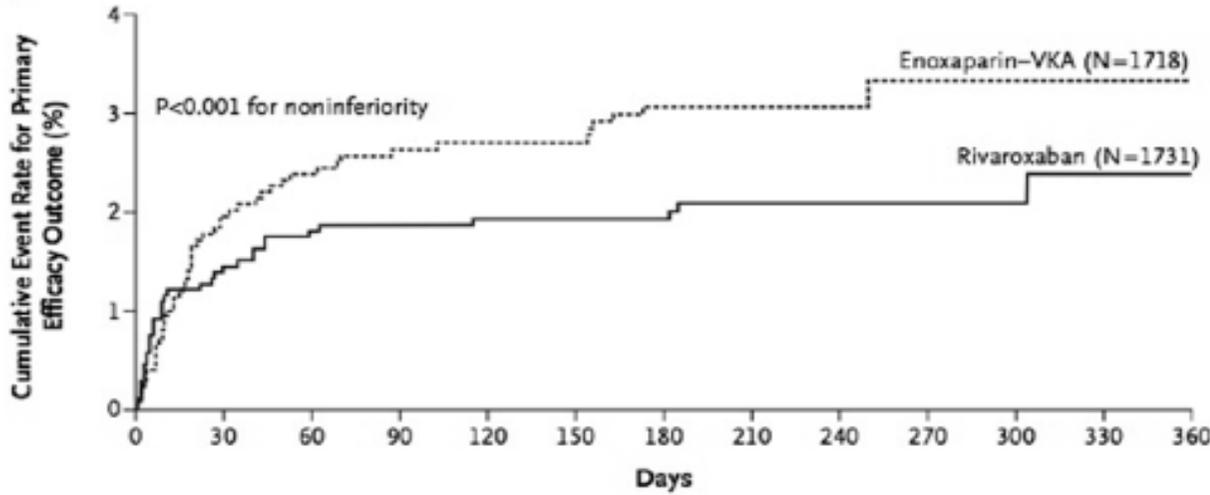
- ◆ Bénéfice clinique net (réduction des ETEVS + hémorragie majeures)



# EINSTEIN-DVT

## Efficacité primaire: récurrence de TEV

A Acute DVT Study



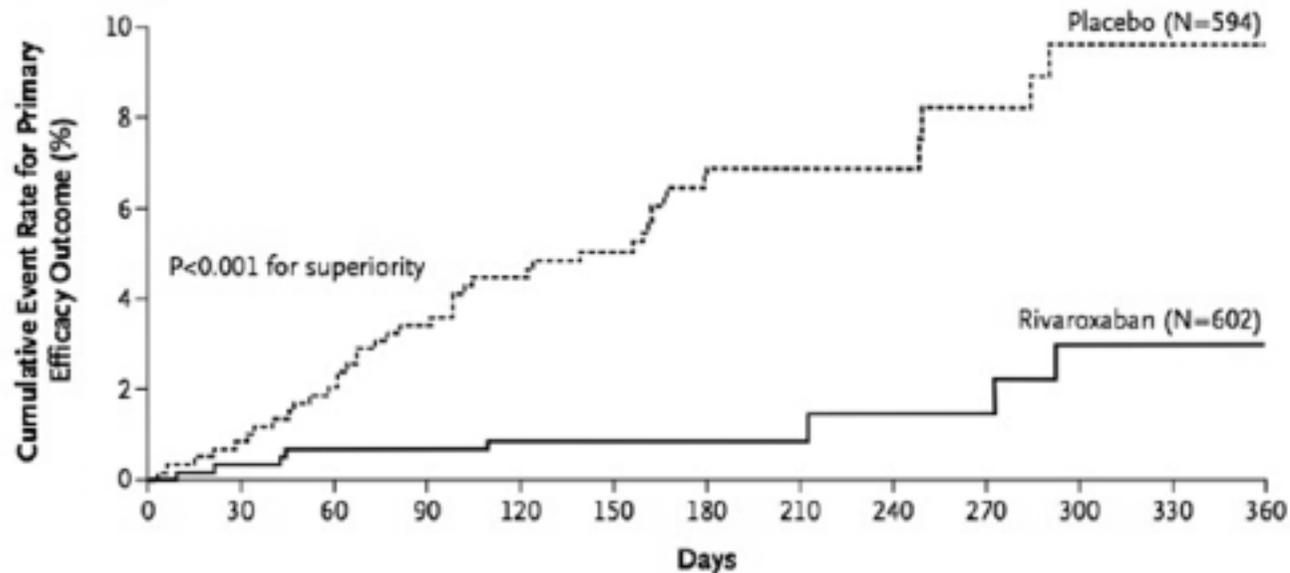
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparin-VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

The Einstein Investigators. NEJM 2010; 363: 2499-510

# EINSTEIN-EXTENSION

## Issue d'efficacité primaire: récurrence de TEV

### B Continued Treatment Study



#### No. at Risk

Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

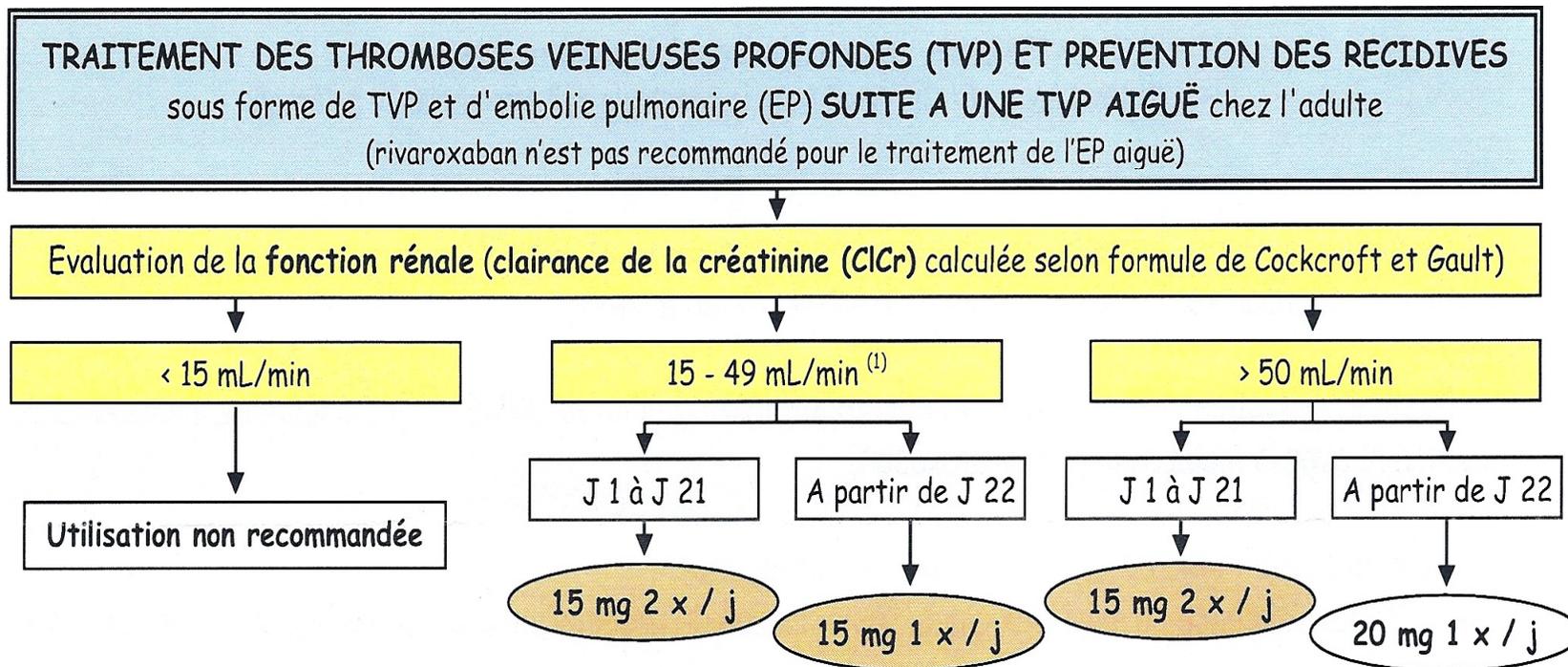
# + Etude EINSTEIN PE (embolie pulmonaire)

- Etude multicentrique versus enoxaparine avec relais par AVK
- 4800 patients ayant une EP non grave: pas de cœur pulmonaire aiguë, pas de modification des marqueurs cardiaques
- Posologie: 15 mg/j pendant 3 semaine, puis 20 mg/j
- Efficacité comparable
- Moins d'hémorragies graves ou significatives

	Rivaroxaban n = 2 419	AVK n = 2 413	
Evénement thrombo-embolique %	2,1	1,8	1,12 [0,75-1,68]
EP fatale	2	1	p = 0,003
EP non fatale	22	19	
Hémorragies majeures et cliniquement significatives %	10,3	11,4	<b>0,90</b> [0,76 – 1,07] p = 0,23
Hémorragies majeures %	1,1	2,2	<b>0,49</b> [0,31 – 0,79] p = 0,003



# Posologie du Rivaroxaban dans la TVP et la prévention des récurrences selon les caractéristiques du patient



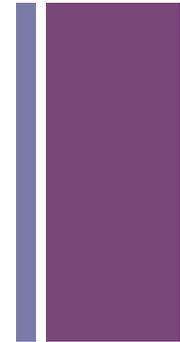
(1) : Insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 29 mL/min) : données cliniques limitées

CHU NANCY/URPS

Ne jamais superposer NOAC et HNF ou HBPN

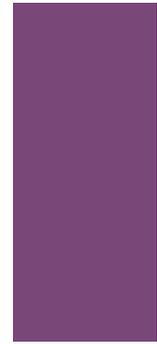


# APIXABAN



Études cliniques Apixaban Phase III		EXPANSE			
Étude	Indication	Population N, durée	Dose Apixaban	Comparateur	Statut
ADVANCE-1	Prévention ETEV	ATG 3195, 12 jours	2.5 mg BID	Enoxaparine, 30 mg q12h	Terminée
ADVANCE-2	Prévention ETEV	ATG 3057, 12 jours	2.5 mg BID	Enoxaparine, 40 mg QD	Terminée
ADVANCE-3	Prévention ETEV	ATH 5497, 35 jours	2.5 mg BID	Enoxaparine, 40 mg QD	Terminée
ADOPT	Prévention ETEV	Pathologie médicale algèr -6500, 30 days	2.5 mg BID	Enoxaparine/ placebo	Terminée
AMPLIFY	Traitement des ETEV	TvPREP Algèr 4816, 6 mois	10 mg BID X 7 jrs / 5 mg BID	Enoxaparine/ warfarine	En recrutement
AMPLIFY- EXT	Traitement des ETEV "Extension"	TvPREP après Tx initial, 2435, 12 mois	5 mg BID et 2.5 mg BID	Placebo	En recrutement
ARISTOTLE	Prévention des AVC	FA NV ~18000, 18 mois	5 mg BID (2.5 BID some)	Warfarine	Terminée
AVERROES	Prévention des AVC	FA NV 8830, 18 mois		Aspirine	Terminée
APPRAISE-2	Post-SCA	Post-SCA 10845, selon le nombre d'événements	5 mg BID	Placebo	Arrêtée

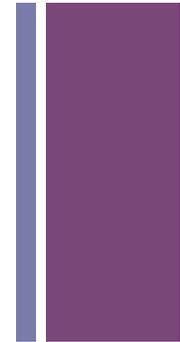
- Comprimé à 2.5mg
- 2 cps/j à 12 h d'intervalle
- À prendre 12 à 24 h après l'intervention en fonction du risque hémorragique
- CI: clearance < 15 ml/mn
- Prudence si cl < 30 ml/mn
- Durée:
  - PH: 32-38j
  - PG: 10-14 j



**NOAC  
et  
CHIRURGIE PROGRAMMEE**



# NOAC et CHIRURGIE PROGRAMMEE: Le compromis



## ■ PRINCIPE

- Evaluation du risque hémorragique de la procédure sous anticoagulant et du risque thrombotique à son l'arrêt
- Recherche du compromis entre les deux risques

## ■ RATIONNEL

- Potentiel hémorragique élevé
- Absence validée d'antidote, mais neutralisables
- Grande variabilité pharmacocinétique, imparfaitement prévisible
- Pas de surveillance biologique simple



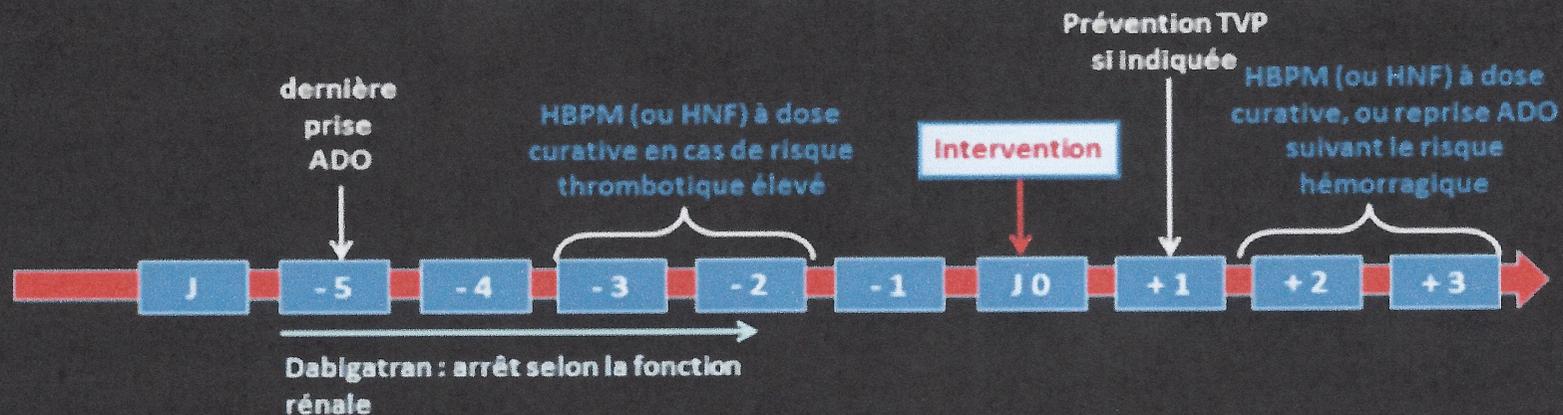
<b>Risques hémorragiques des interventions chirurgicales et des gestes endoscopiques</b>					
<b>Type de chirurgie</b>		<b>Risque hémorragique</b>			<b>Commentaires</b>
		<b>Elevé</b>	<b>Moyen</b>	<b>Faible</b>	
<b>Neurochirurgie</b>		■			Chirurgie intracrânienne et spinale : arrêt de tous les AAP nécessaire
<b>Ophtalmologie</b>	<b>Segment antérieur (cataracte)</b>		■	■	Chirurgie des structures avasculaires (cataracte) : possible sous AAP
	<b>Segment postérieur (rétine) et chirurgie extra-oculaire</b>	■	■		Chirurgie rétinienne et chirurgie du strabisme : arrêt le plus souvent
<b>Digestive</b>			■		Risque très variable en fonction de la chirurgie. Laparoscopie, cholécystectomie appendicectomie : faisable sous AAP
<b>Orthopédique</b>			■		Chirurgie possible sous AAP
<b>Carcinologique</b>		■			Risque élevé si large plan de décollement
<b>Dermatologique et plastique</b>				■	Risque faible sauf pour large reconstruction
<b>Urologique</b>		■			Risque hémorragique élevé pour la chirurgie prostatique
<b>Dontale et parodontale</b>				■	Possible sous aspirine et clopidogrel avec précautions et hémostase locale
<b>Acte endoscopique</b>					
<b>Gestes endoscopiques gastro-entérologiques</b>			■	■	Gestes diagnostiques pouvant être réalisés sous bithérapie antiplaquettaire Biopsies sous aspirine
<b>Gestes endoscopiques pneumologiques</b>			■		Tous les gestes possibles sous aspirine seule, sauf les biopsies transbronchiques

# Actes à risque hémorragique élevé

## Risque thrombotique modéré ou faible



## Risque thrombotique élevé



Aucun chevauchement entre une héparine et un ADO n'est autorisé ++++

## ● Période pré-opératoire

Une prudence particulière est nécessaire lorsque le traitement est temporairement arrêté pour une intervention chirurgicale et un suivi de l'activité anticoagulante est recommandé. La clairance du dabigatran chez les patients présentant une insuffisance rénale peut être ralentie. Ceci doit être pris en compte avant toute intervention. Dans ce cas, un test de coagulation peut aider à déterminer si l'hémostase est toujours modifiée.

**Le tableau** récapitule les règles d'arrêt du traitement avant une intervention invasive ou chirurgicale.

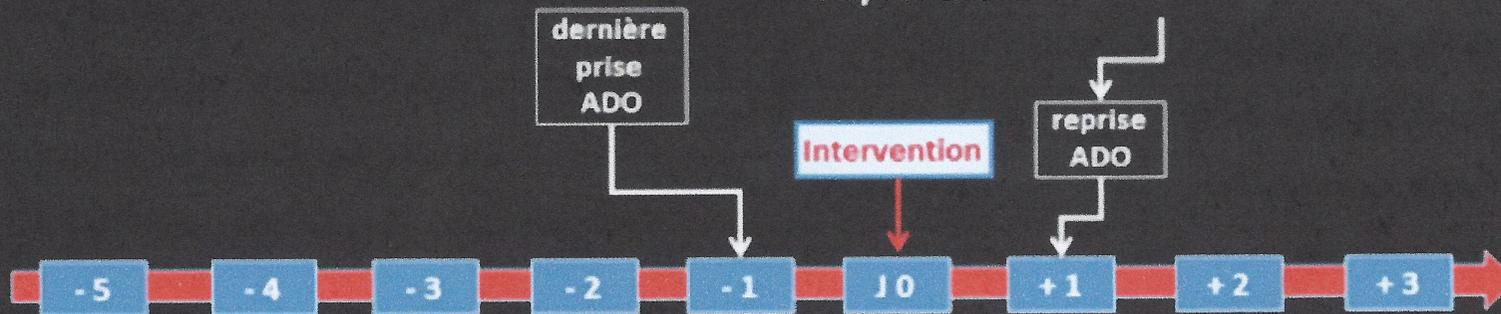
Fonction rénale (ClCr en ml/min)	Demi-vie estimée (heures)	Arrêt du dabigatran avant une chirurgie programmée	
		Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥ 30 - < 50	~ 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 heures)

Si une intervention urgente est nécessaire, le traitement par PRADAXA® doit être provisoirement arrêté. Il convient de retarder si possible un acte chirurgical/une intervention au minimum 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté. Ce risque d'hémorragie doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention.

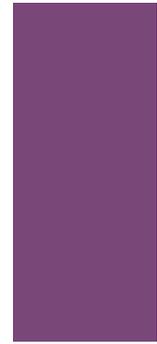
## Actes à faible risque hémorragique\*

- Rationnel : se placer au nadir de l'effet anticoagulant au moment de la biopsie. Demi-vie d'élimination de 10 à 15 h si la fonction rénale normale (Cl créatinine > 50 mL/min), délai d'action 2 à 4 h après la prise.
- « Interrompre le traitement 24 h avant le geste et le reprendre 24 h après celui-ci ».

En pratique : **ne pas prendre le cp de médicament le soir précédant l'intervention et le jour de celle-ci.**  
Reprendre le lendemain à la dose usuelle.



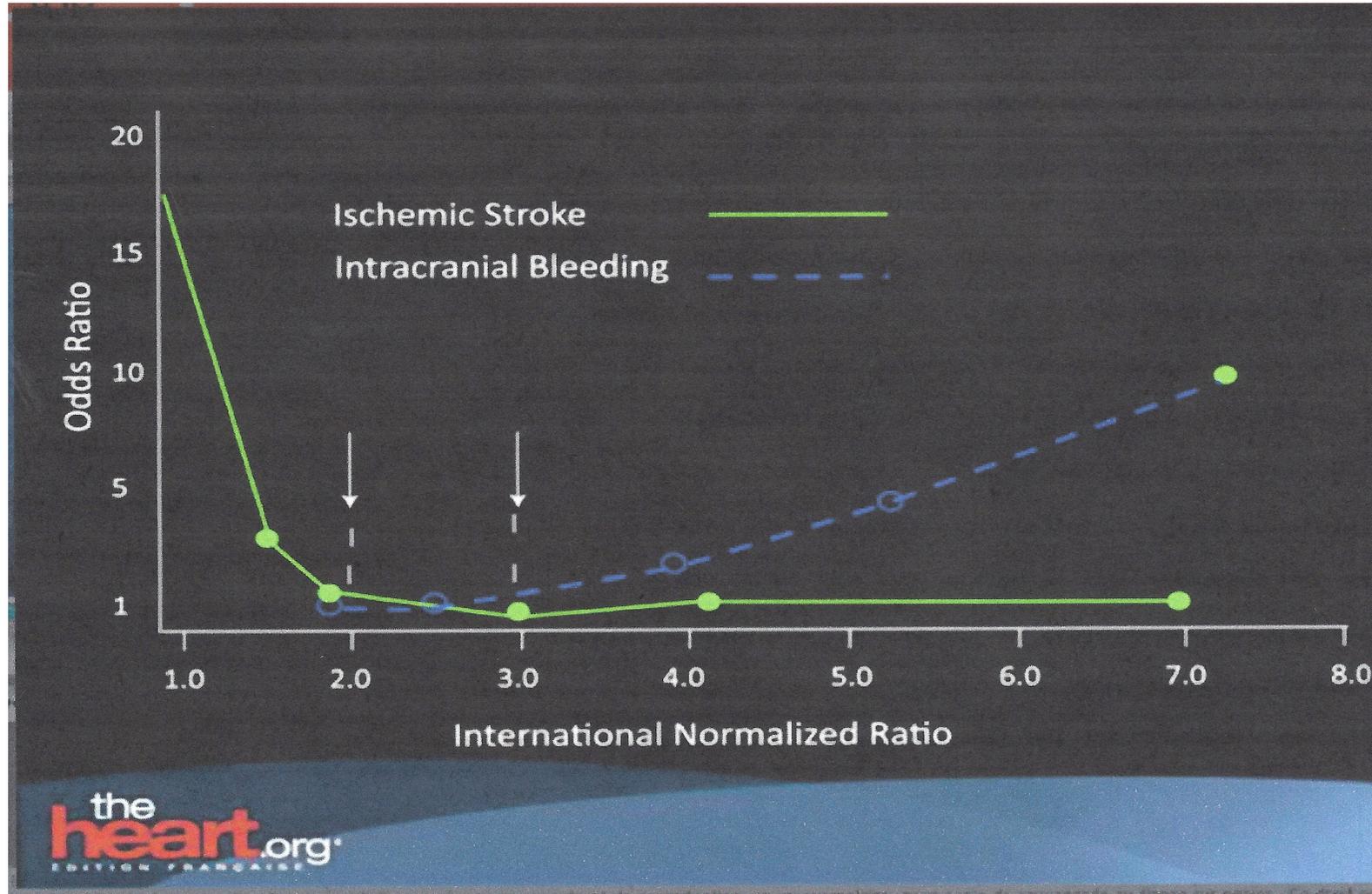
\* Actes qui seraient réalisés sans interruption du traitement AVK (HAS 2008).



# NOAC et HEMORRAGIES

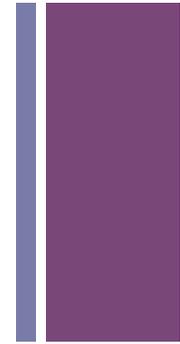


# INR /AVC/ Hémorragies





# Précautions avant prescription d'un NOAC



- Rechercher une anomalie préalable de l'hémostase, une thrombopénie, une insuffisance hépatique
- Connaître la fonction rénale (Cokroft)
- Prescriptions médicamenteuses associées
  - Autres anticoagulants et Antiagrégants plaquettaires
  - Antiarythmiques : Cordarone, Isoptine
  - Antibiotiques: Macrolides
  - Antifongiques par voie veineuse ( Kétaconazole,Itraconazole)
  - Ciclosprine
  - Tacrolimus
- Evaluer la compliance et l'adhésion du patient (pédagogie+)



En cas d'hémorragie , intérêt des tests d'hémostase:

1/ DABIGATRAN :

temps de thrombine

TCA

ECT

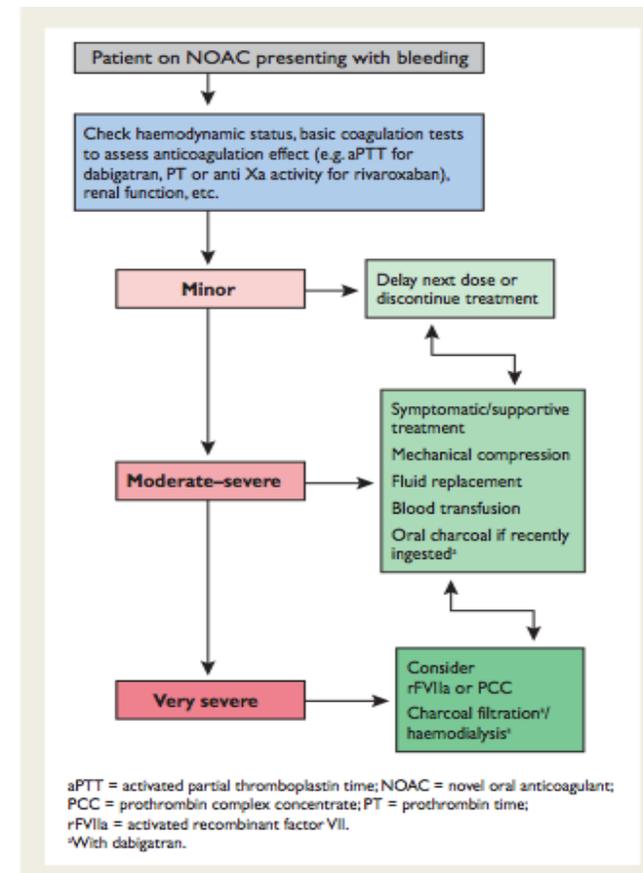
2/ RIVAROXABAN et APIXABAN :

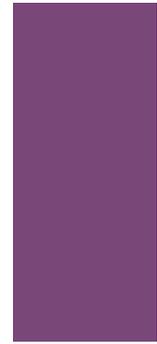
Activité antiXa



# Que faire en cas d'hémorragie ?

- Hémorragie mineure : reporter ou stopper la prise du NOAC
- Hémorragie modérée à sévère:
  - Traitement symptomatique
  - Compression mécanique
  - Transfusion
  - Charbon oral en cas de prise récente du Dabigatran
- Hémorragie très grave:
  - Facteur VII recombiné
  - PPC= concentré de complexe prothrombinique
  - Filtration sur charbon ou hémodialyse pour Dabigatran





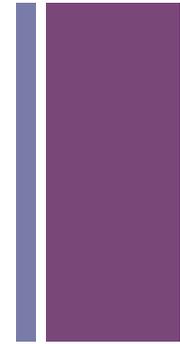
# CONCLUSIONS



# Conclusion (1)

## Les questions à se poser avant la prescription d'un NOAC

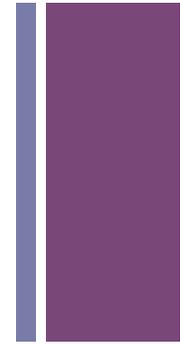
- Le patient a-t-il une FA non valvulaire avec des facteurs de risque ou une thrombose veineuse profonde ?
- Le patient présente-t-il des contrindications ?
- Le patient nécessite-t-il une vigilance accrue ?
- Existe-t-il des interactions médicamenteuses ?
- Y-a-il une insuffisance hépatique sévère ?
- Y-a-il une insuffisance rénale ? Si oui, de quelle gravité ?





# Conclusion (2)

## le Match NOAC versus Coumadine



- Dans la FA:
  - Les NOAC font aussi bien que la Coumadine dans la prévention des embolies
  - Le Pradaxa à 150 mg fait mieux que la Coumadine dans la prévention des embolies
  - Les hémorragies cérébrales sont moins fréquentes
- Dans la maladie thromboembolique veineuse:
  - les NOAC font jeu égal avec la Coumadine dans la prévention de la récurrence et sur la mortalité
  - Sous Rivaroxaban les hémorragies graves et intracérébrales sont moins fréquentes
- Attention aux saignements gastrointestinaux

# + Le Match NOAC versus Coumadine

	Réduction des AVC	Réduction des AVC hémorragiques	Hémorragies gastrointestinales
NOAC Pradaxa 150mg	= +	-	++
AVK	=	+	+



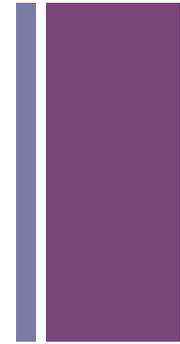
## Conclusion (3)

# Reste-t-il une place pour les AVK ?

- OUI en cas de :
  - FÅ valvulaire ou sur prothèse valvulaire
  - FÅ et SCA
  - FÅ et pose de stents coronaires nus ou couverts
  - Insuffisance rénale sévère
  - Patient avec INR stable sous AVK ( TTR > 70%)
  - Patient âgé de petit poids ( le volume de distribution de l'anticoagulant est restreint)
  - Troubles digestifs fréquents sous Pradaxa et Xarelto : dyspepsie, diarrhées, nausées
  - Coronarien : éviter le PRADAXA
  - Embolie pulmonaire , mais plus pour longtemps



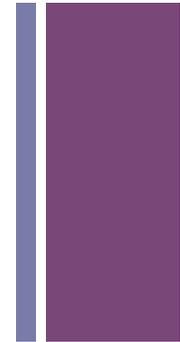
# Take home messages



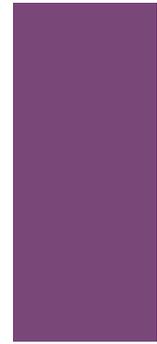
- Les NOAC sont aussi efficaces que la Warfarine dans la prévention des AVC de la FA, voire plus efficaces pour le Dabigatran
- Aspirine et clopidogrel n'ont plus de place dans la prévention des AVC de la FA ( sauf refus des AVK par le patient)
- Les patients à haut risque embolique sont souvent à haut risque hémorragique
- Pour l'ACFA : calcul des scores CHDADS2-Vasc et HASBLED
- Les NOAC sont des anticoagulants, ils font saigner, mais :
  - Moins d'hémorragies intracrâniennes
  - Plus d'hémorragies gastrointestinales
- Pas d'autorisation actuelle de prescription dans l'embolie pulmonaire
- Attention à la fonction rénale et hépatique



## Le coût journalier d'un traitement par NOAC versus Coumadine



<b>ANTICOAGULANT</b>	<b>PRIX</b>
PRADAXA 75 mg, 110 mg, et 150 mg	2.53 €/j
XARELTO boîte de 28 cp à 15 ou 20 mg	2.54 €/j
XARELTO boîte de 42 cp à 20 mg	2.49 €/j
COUMADINE boîte de 30 cp	0.21 €/j
PREVISCAN boîte de 30 cp	0.13 €/j



# Les NOAC: une évolution, pas une révolution



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general</b>			
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A	21, 63, 105
The CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A	25, 36, 39
In patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B	21, 36, 82
In patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2, OAC therapy with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adjusted-dose VKA (INR 2–3); or</li> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> ... is recommended, unless contraindicated.	I	A	3, 4, 70, 82
In patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 1, OAC therapy with <ul style="list-style-type: none"> <li>• adjusted-dose VKA (INR 2–3); or</li> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> ... should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A	33, 44
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B	33, 44
When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or—less effectively— aspirin 75–325 mg daily.	IIa	B	21, 26, 51, 109
<b>Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—NOACs</b>			
When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> ... is recommended.	I	B	2, 28, 65, 107
Where OAC is recommended, one of the NOACs, either: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> ... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.	IIa	A	3, 4, 70, 82
Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• elderly patients, age ≥ 80</li> <li>• concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil)</li> <li>• high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3)</li> <li>• moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min).</li> </ul>	IIa	B	85, 96
Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3)</li> <li>• moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min).</li> </ul>	IIa	C	3, 108
Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2–3 times per year.	IIa	B	85
NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min).	III	A	3, 24, 70





Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—bleeding</b>			
Assessment of the risk of bleeding is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, aspirin/clopidogrel, or aspirin).	I	A	25, 54, 59, 60
The HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score $\geq 3$ indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following the initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy (LoE = A).	IIa	A	B
Correctable risk factors for bleeding [e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if the patient was on a VKA, concomitant drugs (aspirin, NSAIDs, etc.), alcohol, etc.] should be addressed (LoE = B).			
Use of the HAS-BLED score should be used to identify modifiable bleeding risks that need to be addressed, but should not be used on its own to exclude patients from OAC therapy (LoE = B).			
The risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with aspirin–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with aspirin monotherapy) should be considered as being similar to OAC.	IIa	B	18, 21, 23, 24, 26, 35
<b>Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—peri-cardioversion</b>			
For patients with AF of $\geq 48$ h duration, or when the duration of AF is unknown, OAC therapy (e.g. VKA with INR 2-3 or dabigatran) is recommended for $\geq 3$ weeks prior to and for $\geq 4$ weeks after cardioversion, regardless of the method (electrical or oral/i.v. pharmacological).	I	B	93
In patients with risk factors for stroke or AF recurrence, OAC therapy, whether with dose-adjusted VKA (INR 2-3) or a NOAC, should be continued lifelong irrespective of the apparent maintenance of sinus rhythm following cardioversion.	I	B	110