

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

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

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

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



→ X. WAINTRAUB¹,
G. VEDRENNE²

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comment initier le traitement?

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

NUMÉRO THÉMATIQUE

Les NACOs dans la FA

d'hémostase TP et INR sont caduques sous NACO.

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

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

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

Comment gérer un relais entre anticoagulants?

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

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

TABLEAU I : Posologie et nombre de prises recommandées des NACOs.

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

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

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

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

dans le schéma plus usuel de relais HBPM-AVK.

Que faire en cas de chirurgie programmée ou urgente?

1. Chirurgie programmée

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

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

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

En conséquence :

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

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

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

En conséquence :

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

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

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

Chirurgie urgente

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

>>> En cas de prise de dabigatran

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

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

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

>>> En cas de prise de rivaroxaban

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

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

Conclusion

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

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

Bibliographie

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

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